

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 580**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/029601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14720840 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2968119**

54 Título: **Micromatrices para suministro de agente terapéutico, métodos de uso y métodos de fabricación**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361792069 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.05.2020

73 Titular/es:

**CORIUM, INC. (100.0%)
235 Constitution Drive
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, GUOHUA;
DING, ZHONGLI;
GHARTEY-TAGOE, ESI;
SHASTRY, ASHUTOSH;
WORSHAM, ROBERT, WADE y
SINGH, PARMINDER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 761 580 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Micromatrices para suministro de agente terapéutico, métodos de uso y métodos de fabricación

5 Campo técnico

La divulgación se refiere en general a métodos y sistemas de suministro para administrar transdérmicamente un agente terapéutico, fármaco o vacuna utilizando una matriz de microestructuras, métodos para elaborar o fabricar los sistemas y características relacionadas de los mismos.

10

Antecedentes

Las matrices de microagujas se propusieron como una forma de administrar fármacos a través de la piel en la década de 1970, por ejemplo, en la patente estadounidense expirada No. 3,964,482. Las matrices de microagujas o microestructuras pueden facilitar el paso de fármacos a través de la piel humana y otras membranas biológicas en circunstancias donde la administración transdérmica ordinaria es inadecuada. Las matrices de microestructura también se pueden usar para tomar muestras de fluidos que se encuentran en las proximidades de una membrana biológica como el líquido intersticial, que luego se analiza para detectar la presencia de biomarcadores.

15

20

En los últimos años se ha vuelto más factible fabricar matrices de microestructura de una manera que hace que su uso generalizado sea financieramente factible. Pat. US 6,451,240 describe algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas. Si las matrices son lo suficientemente económicas, por ejemplo, pueden comercializarse como dispositivos desechables. Un dispositivo desechable puede ser preferible a uno reutilizable para evitar la cuestión de que la integridad del dispositivo se vea comprometida por el uso anterior y para evitar la necesidad potencial de esterilizar el dispositivo después de cada uso y mantenerlo en un almacenamiento controlado.

25

30

A pesar de mucho trabajo inicial en la fabricación de matrices de microagujas en silicio o metales, existen ventajas significativas para las matrices poliméricas. La Patente de Estados Unidos No. 6,451,240 divulga algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas poliméricas. Las matrices hechas principalmente de polímeros biodegradables también tienen algunas ventajas. La Patente 6,945,952 y las solicitudes de patente publicadas en los Estados Unidos Nos. 2002/0082543 y 2005/0197308 tienen alguna discusión sobre las matrices de microagujas hechas de polímeros biodegradables. Una descripción adicional de la fabricación de una matriz de microagujas hecha de ácido poliglicólico se encuentra en Jung-Hwan Park et al., "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery", J. of Controlled Release, 104: 51-66 (2005).

35

Un método para formar matrices de microprotuberancia utilizando métodos de moldeo con disolvente se describe en la publicación de Estados Unidos No. 2008/0269685.

40

Una matriz de microestructura en capas se ha descrito en la Publicación de los Estados Unidos No. 2011/0276028 para el suministro de hPTH que comprende una capa distal de fármaco en punta de disolución rápida y una capa de respaldo formada por un polímero biodegradable insoluble.

45

A pesar de estos esfuerzos, todavía existe la necesidad de encontrar métodos más simples y mejores para la fabricación de sistemas de suministro poliméricos. Una necesidad particular es que los sistemas tengan una mayor estabilidad, especialmente para el agente activo durante el proceso de fabricación, mayor vida útil o extendida para las matrices, y/o métodos para producir sistemas más uniformes.

50

Los ejemplos anteriores de la técnica relacionada y las limitaciones relacionadas con la misma son ilustrativos y no excluyentes. Otras limitaciones de la técnica relacionada serán evidentes para los expertos en la materia tras una lectura de la especificación y un estudio de los dibujos.

Breve resumen

55

Los siguientes aspectos y realizaciones de los mismos descritos e ilustrados a continuación pretenden ser ejemplares e ilustrativos, no limitativos en su alcance.

60

En un aspecto, se proporciona un método para hacer una matriz de microestructuras que comprende: (a) disolver o suspender al menos un agente terapéutico y al menos un polímero en uno o más disolventes para formar una solución o suspensión de matriz polimérica; (b) dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica en un molde que tiene una matriz de cavidades de microestructura; (c) llenar las cavidades de la microestructura en el molde con la solución o suspensión de matriz polimérica; (d) eliminar el exceso de solución o suspensión de matriz polimérica en la superficie del molde; (e) secar la solución o suspensión de matriz polimérica a una temperatura de 5-50°C de una fuente de calentamiento colocada debajo del molde para formar una matriz de microestructuras, en el que el secado se realiza en una cámara que tiene una presión parcial controlada de 1.33 Pa a 27064.4 Pa (0.01 mTorr a 203 Torr); y (f) secar las microestructuras al vacío a 5-50°C, en el que el secado se realiza en un horno sin la presión parcial controlada.

65

- 5 Se divulga también, pero no se reivindica, un método que comprende (a') disolver o suspender un agente terapéutico en agua para formar una solución o suspensión de agente terapéutico; (b') disolver al menos un polímero en agua para formar una solución de polímero; (c') mezclar la solución o suspensión de agente terapéutico y la solución o suspensión de polímero para formar una solución o suspensión de matriz polimérica; (d') dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica en un molde que tiene una matriz de cavidades de microestructura; (e') llenar las cavidades de la microestructura en el molde; (f') eliminar el exceso de solución o suspensión en la superficie del molde; (g') secar la solución o suspensión en una cámara que tiene una humedad relativa de aproximadamente 10-95% a una temperatura de aproximadamente 5-50°C; (h') secar la solución o suspensión a aproximadamente 5-50°C para formar una matriz de microestructuras; y (i') secar las microestructuras al vacío a aproximadamente 5-50°C.
- 10 En una realización, los métodos comprenden además distribuir una capa base o de respaldo sobre la superficie del molde; y secar la capa base o de respaldo. En realizaciones adicionales, secar una capa base o de respaldo comprende secar en un horno a aproximadamente 5-50°C. En realizaciones adicionales, secar la capa base o de respaldo comprende secar en un horno a aproximadamente 5-50°C. En realizaciones adicionales secar la capa base o de respaldo comprende secar en una caja de aire seco comprimido con flujo de aire controlado antes de secar en un horno.
- 15 En otras realizaciones, la cámara de los métodos usa convección, conducción o radiación para el secado.
- 20 En una realización, la superficie del molde se calienta desde abajo utilizando convección, conducción o radiación para mantener una temperatura de la solución o suspensión de matriz polimérica a aproximadamente 5-50°C.
- 25 En una realización, los métodos comprenden además fijar la capa base o de respaldo a un sustrato. En realizaciones, el sustrato se selecciona de un adhesivo sensible a la presión y un adhesivo curado con UV. En realizaciones adicionales, los métodos comprenden además unir el adhesivo de sustrato a una capa de metal, silicio y/o polímero. En otras realizaciones adicionales, los métodos comprenden usar una película no tejida o porosa con doble recubrimiento con adhesivo para fijar la capa base o de respaldo al sustrato.
- 30 En las realizaciones, los métodos comprenden además desmoldar las puntas de microestructura o la matriz de microestructura. En algunas realizaciones, el desmoldeo comprende el desmoldeo después del paso (i) o (i'). En otras realizaciones, el desmoldeo comprende el desmoldeo después de secar la capa base o de respaldo.
- 35 En las realizaciones, la capa base o de respaldo se seca secando el molde desde abajo utilizando calentamiento conductivo o por radiación.
- 40 En las realizaciones, antes de la etapa (a) o (a'), el molde se somete a un tratamiento superficial sobre al menos una parte de su superficie antes de dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica que facilita la solución o suspensión para humedecer la superficie del molde. En algunas realizaciones, el tratamiento superficial comprende recubrir al menos una porción de la superficie del molde con un tratamiento seleccionado de carbonato de calcio, acetato de etilo, un fluido de silicona o plasma de oxígeno. En realizaciones adicionales, antes de la etapa (a) o (a'), el molde se somete a un tratamiento que hace que se hinche. En otras realizaciones adicionales, los métodos comprenden aplicar un agente humectante al molde antes de la etapa (a) o (a'). En ciertas realizaciones, el agente humectante es un tensioactivo de poliéter de silicona.
- 45 En las realizaciones, la etapa (e) o (e') comprende una presurización de al menos aproximadamente 10 psi por encima de la atmosférica. En realizaciones adicionales, la etapa (e) o (e') usa gases solubles. En algunas realizaciones, el gas soluble se selecciona de CO₂ y CH₄.
- 50 En las realizaciones, uno de los pasos (a) o (b) comprende además disolver un azúcar en el disolvente. En otras realizaciones, uno de los pasos (a') o (b') comprende además disolver un azúcar en el disolvente. En otras realizaciones adicionales, los métodos comprenden disolver un azúcar en la solución o suspensión de matriz polimérica después de la etapa (c) o (c'). En realizaciones, el azúcar se selecciona de sorbitol, sacarosa, trehalosa, fructosa o dextrosa.
- 55 En las realizaciones, uno de los pasos (a) o (b) comprende además disolver un tensioactivo en uno de los disolventes. En otras realizaciones, uno de los pasos (a') o (b') comprende además disolver un tensioactivo en el disolvente. En algunas realizaciones, el tensioactivo se selecciona de Polisorbato 20 o Polisorbato 80.
- 60 En las realizaciones, en donde uno de los pasos (a) o (b) comprende además disolver un antioxidante en uno de los solventes. En otras realizaciones, en el que uno de los pasos (a') o (b') comprende además disolver un antioxidante en el solvente. En algunas realizaciones, el antioxidante se selecciona de metionina, cisteína, acetato de D-alfa tocoferol, EDTA o vitamina E.
- 65 En las realizaciones, la etapa (b) o (b') comprende disolver aproximadamente 10-40% en peso del polímero en el disolvente. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, un

péptido o proteína, o una vacuna. En realizaciones, el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, un péptido o proteína, o una vacuna.

5 En las realizaciones, la suspensión es un líquido en suspensión líquida. En otras realizaciones, la suspensión es un sólido en suspensión líquida.

10 Las realizaciones adicionales de las presentes microestructuras, matrices, métodos, aparatos, dispositivos y similares serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Como se puede apreciar en la descripción anterior y siguiente, todas y cada una de las características descritas en el presente documento, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de tales características, se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación siempre que las características incluidas en dicha combinación no sean inconsistentes entre sí. Además, cualquier característica o combinación de características puede excluirse específicamente de cualquier realización de la presente invención. Aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se considera junto con los ejemplos y dibujos adjuntos.

15 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una ilustración de una realización de un método de fundición de microproyecciones.

20 La figura 2 es un diagrama de flujo de un método para formar una matriz de microproyección.

Las figuras 3A-3C son imágenes de matrices de microproyección preparadas bajo condiciones de humedad controlada (figura 3A) y secadas sin control de humedad (figura 3B-3C) después de disolución.

25 Las figuras 4A-4C son ilustraciones de formas de microproyecciones secas obtenidas con varios métodos de preparación.

La figura 5 es una ilustración de un método para formar microproyecciones.

30 La figura 6 es un gráfico del menisco promedio y la altura de la base en micrómetros de microestructuras para diversas condiciones de secado por convección.

La figura 7 es un gráfico de la altura del menisco en micrómetros para diversas condiciones de secado por convección.

35 La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto del tiempo de secado de la región inferior sobre el disolvente residual que muestra el % p/p de disolvente residual (acetronitrilo) con el tiempo en minutos.

La figura 9 es una ilustración de una formulación dispensada en un molde que muestra un menisco para una microestructura después del secado.

40 Se apreciará que los espesores y formas para las diversas microestructuras se han exagerado en los dibujos para facilitar la comprensión del dispositivo. Los dibujos no son necesariamente "a escala".

Descripción detallada

45 Varios aspectos se describirán ahora más completamente a continuación. Sin embargo, dichos aspectos pueden incorporarse de muchas formas diferentes y no deben interpretarse como limitados a las realizaciones establecidas en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan de modo que esta divulgación sea exhaustiva y completa, y transmitirá completamente su alcance a los expertos en la materia.

50 La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la literatura. Ver, por ejemplo; A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current addition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed.; Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 10th Ed.

60 Cuando se proporciona un rango de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese rango establecido esté incluido dentro de la divulgación. Por ejemplo, si se establece un rango de 1 μm a 8 μm , se pretende que también se divulguen explícitamente 2 μm , 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm y 7 μm , así como el rango de valores mayor igual o igual a 1 μm y el rango de valores menor o igual a 8 μm .

I. Definiciones

65

Como se usa en esta especificación, las formas singulares “un”, “uno” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un “polímero” incluye un único polímero, así como dos o más polímeros iguales o diferentes; La referencia a un “excipiente” incluye un solo excipiente, así como dos o más excipientes iguales o diferentes, y similares.

5 Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se describen a continuación.

10 Los términos “microprotuberancia”, “microproyección”, “microestructura” y “microaguja” se usan indistintamente en el presente documento para referirse a elementos adaptados para penetrar o perforar al menos una porción del estrato córneo u otra membrana biológica. Por ejemplo, las microestructuras ilustrativas pueden incluir, además de las proporcionadas en el presente documento, microcuchillas como se describe en la Patente de EE. UU. No. 6,219,574, microagujas con bordes como se describe en la Patente de EE. UU. No. 6,652,478 y microprotuberancias como se describe en la Publicación de Patente de EE. UU. No. US 2008/0269685 .

15 El término “matriz de microprotuberancia” para los fines del presente documento pretende denotar una disposición bidimensional o tridimensional de microprotuberancias, microestructuras, microproyecciones o microagujas. La disposición puede ser regular de acuerdo con un patrón geométrico repetitivo o puede ser irregular.

20 En la discusión de los aplicadores y las matrices descritas en el presente documento, el término “hacia abajo” se usa a veces para describir la dirección en la que las microprotuberancias se presionan contra la piel, y “hacia arriba” para describir la dirección opuesta. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que los aplicadores se pueden usar donde las microprotuberancias se presionan contra la piel en un ángulo con respecto a la gravedad de la Tierra, o incluso en una dirección contraria a la gravedad de la Tierra. En muchos aplicadores, la energía para presionar las microprotuberancias es provista principalmente por un miembro de almacenamiento de energía, por lo que la eficiencia no se ve muy afectada por la orientación de la piel en relación con la gravedad de la Tierra.

25 En esta solicitud, a menudo se hace referencia por conveniencia a la “piel” como la membrana biológica en la que penetran las microproyecciones. Los expertos en la materia entenderán que, en la mayoría o en todos los casos, los mismos principios inventivos se aplican al uso de microproyecciones para penetrar otras membranas biológicas como, por ejemplo, las que recubren el interior de la boca o las membranas biológicas que están expuestas durante la cirugía.

30 “Biodegradable” se refiere a materiales naturales o sintéticos que se degradan enzimáticamente, no enzimáticamente o ambos para producir subproductos biocompatibles y/o toxicológicamente seguros que pueden eliminarse mediante rutas metabólicas normales.

35 “Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye casos en los que se produce la circunstancia y casos en los que no.

40 “Sustancialmente” o “esencialmente” significa casi total o completamente, por ejemplo, 90-95% o más de alguna cantidad dada.

45 “Transdérmico” se refiere a la administración de un agente dentro y/o a través de la piel para terapia local y/o sistémica. Los mismos principios inventivos se aplican a la administración a través de otras membranas biológicas, como las que recubren el interior de la boca, el tracto gastrointestinal, la barrera hematoencefálica u otros tejidos u órganos corporales o membranas biológicas que están expuestas o accesibles durante la cirugía o durante procedimientos como la laparoscopia o endoscopia.

50 Un material que es “soluble en agua” puede definirse como soluble o sustancialmente soluble en disolventes acuosos, de modo que el material se disuelva en, dentro o debajo de la piel u otra membrana que sea de naturaleza sustancialmente acuosa.

55 Una “matriz de microestructura”, “matriz de microproyección” o “matriz de microagujas” típica comprende microestructuras, microproyecciones o microagujas que se proyectan desde una base o sustrato de un espesor particular, que puede tener cualquier forma, por ejemplo, cuadrada, rectangular , triangular, ovalada, circular o irregular. Una matriz típicamente comprende una pluralidad de microestructuras, microproyecciones o microagujas. Las microestructuras, microproyecciones o microagujas en sí pueden tener una variedad de formas. Si bien una matriz se puede presionar con la mano en la piel, se pueden usar una variedad de dispositivos para sostener la matriz mientras se aplica y/o para facilitar de una forma u otra el proceso de aplicación de la matriz a la piel u otra membrana biológica. Dichos dispositivos pueden referirse en general como “aplicadores”. Los aplicadores pueden, por ejemplo, reducir las variaciones en la fuerza, la velocidad y la tensión de la piel que se producen cuando una matriz se presiona con la mano en la piel. Las variaciones en la fuerza, la velocidad y la tensión de la piel pueden dar lugar a variaciones en la mejora de la permeabilidad.

65 Cuando se proporciona un rango de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese rango establecido esté incluido dentro de la

divulgación. Por ejemplo, si se establece un rango de 1 μm a 8 μm , se pretende que también se divulguen 2 μm , 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm y 7 μm , así como el rango de valores mayores que o igual a 1 mm y el rango de valores menor o igual a 8 μm .

5 II. Métodos para hacer matrices de microestructura

Antes de describir los métodos de fabricación en detalle, debe entenderse que los métodos no se limitan a disolventes, materiales o estructuras de dispositivos específicos, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitante.

Se proporcionan ejemplos de formación de diversas matrices de microproyección utilizando diferentes formulaciones y configuraciones en los Ejemplos 1-3. En un método ejemplar, se prepara una matriz (a) llenando un molde que tiene una pluralidad de cavidades (o al menos una cavidad) correspondiente al negativo de las microestructuras con una solución o formulación de fundición que comprende al menos un agente activo, agente terapéutico, fármaco o ingrediente farmacéutico activo (API) y uno o más excipientes en un disolvente, (b) eliminar el disolvente y (c) desmoldar la matriz resultante del molde. El solvente puede eliminarse por cualquier medio adecuado que incluya, entre otros, secar el molde lleno con la solución de moldeo en un horno. La solución de moldeo contiene preferiblemente al menos un agente activo o ingrediente, fármaco, agente terapéutico u otra sustancia que se administrará a un sujeto. En una o más realizaciones, las propias microestructuras comprenden el ingrediente activo mezclado o dispersado en una matriz polimérica, en lugar de tener el ingrediente activo presente como un recubrimiento en una microestructura o microaguja hecha de un material biocompatible diferente, como un metal. Se apreciará que el ingrediente activo puede incluirse dentro de las microestructuras mismas, así como en un recubrimiento en la microestructura. Típicamente, el exceso de formulación se raspa o limpia de la superficie del molde antes del secado. Cuando las microestructuras no son integrales con un sustrato y/o capa de respaldo, las microestructuras se fijan típicamente al sustrato o capa de respaldo con un adhesivo antes del desmoldeo.

Los moldes utilizados para formar las matrices en los métodos de la presente invención pueden hacerse utilizando una variedad de métodos y materiales. Los ejemplos de moldes y métodos de fabricación de moldes se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de EE.UU. No. 2008/2696585. En una realización ejemplar, el molde es un molde negativo formado a partir de una silicona tal como polidimetilsilicona. Un molde negativo se forma típicamente preparando una matriz de microproyección maestra y moldeando un material de molde líquido sobre la matriz maestra. El molde se deja secar y endurecer, lo que da como resultado un molde que comprende cavidades correspondientes a las microproyecciones de la matriz maestra. Se apreciará que los moldes adecuados para su uso en los presentes métodos pueden prepararse de acuerdo con otros métodos.

En general, las microproyecciones tienen una altura de al menos aproximadamente 100 μm , al menos aproximadamente 150 μm , al menos aproximadamente 200 μm , al menos aproximadamente 250 μm o al menos aproximadamente 300 μm . En general, también se prefiere que las microproyecciones tengan una altura de no más de aproximadamente 1 μm , no más de aproximadamente 500 μm , no más de aproximadamente 300 μm , o en algunos casos no más de aproximadamente 200 μm o 150 μm . En realizaciones, las microproyecciones tienen una altura de al menos aproximadamente 50-500 μm . En otras realizaciones, las microproyecciones tienen una altura de al menos aproximadamente 100-500 μm , 100-400 μm , 100-300 μm , 100-200 μm , 100-150 μm , 150-500 μm , 150-400 μm , 150-300 μm , 150-200 μm , 200-500 μm , 200-400 μm , 200-300 μm , 300-500 μm , 300-400 μm o 400-500 μm . Se apreciará que las microproyecciones dentro de una matriz pueden tener un rango de alturas. Las microproyecciones pueden tener cualquier forma adecuada que incluya, pero no se limite a poligonal o cilíndrica. Las realizaciones particulares incluyen piramidal que incluye una pirámide de cuatro lados, una forma de embudo, un cilindro, una combinación de embudo y forma de cilindro que tiene una punta de embudo y una base cilíndrica, y un cono con un fondo poligonal, por ejemplo, hexagonal o rombo. Otras formas posibles de microproyección se muestran, por ejemplo, en la solicitud de patente publicada de EE. UU. 2004/0087992 y en la solicitud de los EE. UU. No. (expediente del abogado No. 091500-0439 presentado el 21 de diciembre de 2012). Las microproyecciones pueden en algunos casos tener una forma que se vuelve más gruesa hacia la base, por ejemplo, microproyecciones que tienen aproximadamente la apariencia de un embudo, o más en general donde el diámetro de la microproyección crece más rápido que linealmente con la distancia al extremo distal de la microproyección. Se apreciará que las microproyecciones poligonales también pueden tener una forma que se vuelve más gruesa hacia la base o donde un radio o diámetro crece más rápido que linealmente con la distancia al extremo distal de la microproyección. Cuando las microproyecciones son más gruesas hacia la base, una parte de la microproyección adyacente a la base, que puede denominarse "base", puede estar diseñada para no penetrar en la piel.

Las microproyecciones pueden estar separadas unos 0-500 μm . En realizaciones específicas, pero no limitantes, las microproyecciones están separadas aproximadamente 0 μm , aproximadamente 50 μm , aproximadamente 100 μm , aproximadamente 150 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 350 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 450 μm , o aproximadamente a 500 μm de distancia. El espacio entre las microproyecciones puede medirse desde la base de las microproyecciones (base a base) o desde la punta (punta a punta). La separación de las microproyecciones puede ser regular o irregular.

Una matriz maestra ejemplar incluye una pluralidad de proyecciones en forma de diamante que tienen una altura de aproximadamente 200 µm, una base de aproximadamente 70 µm y un espacio entre las proyecciones de aproximadamente 200 µm. En otra realización ejemplar, la matriz maestra incluye una pluralidad de proyecciones con forma hexagonal u otra forma poligonal que tienen una altura de aproximadamente 200 µm, una base de aproximadamente 70 µm y un espacio entre las proyecciones de aproximadamente 400 µm. En otra realización más, la matriz maestra incluye una pluralidad de proyecciones de forma cilíndrica que tienen una altura de aproximadamente 400 µm, un diámetro de aproximadamente 100 µm y un espacio entre las proyecciones de aproximadamente 200 µm. Se apreciará que las proyecciones de forma cilíndrica pueden tener un extremo distal en forma de embudo, puntiagudo o afilado.

Una solución de moldeo se forma disolviendo o suspendiendo uno o más agentes terapéuticos, agentes activos, fármacos, API u otras sustancias que se administrarán por vía transdérmica y uno o más polímeros en un disolvente para formar una solución o suspensión de matriz polimérica. Los términos agente activo, agente terapéutico, agente, fármaco, API se usan indistintamente en este documento y la discusión o referencia a uno pretende incluir y aplicar a todos y cada uno de los términos. En una realización, la solución de moldeo se forma disolviendo o suspendiendo al menos un agente y uno o más polímeros en un tampón o disolvente acuoso para formar una solución o suspensión que comprende el agente activo y el polímero. En otra realización, al menos un agente activo se disuelve o suspende en un disolvente para formar una solución o suspensión de agente activo. Al menos un polímero se disuelve por separado en un disolvente para formar una solución o suspensión de polímero. La suspensión puede ser un líquido en suspensión líquida o un sólido en suspensión líquida dependiendo de la naturaleza del agente activo y/o polímero. El disolvente utilizado para la solución del agente activo y la solución de polímero puede ser igual o diferente. La solución de agente activo y la solución de polímero se mezclan para formar una solución o suspensión de matriz polimérica. Se apreciará además que se puede usar una mezcla disolvente para disolver o suspender el agente activo y/o el polímero.

Los disolventes de fundición son preferiblemente disolventes acuosos. Los disolventes acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes (por ejemplo, alcoholes C1 a C8 tales como propanol y butanol), ésteres de alcohol o mezclas de los mismos. En otras realizaciones, los disolventes son no acuosos. Los disolventes no acuosos adecuados incluyen, entre otros, ésteres, éteres, cetonas, nitritos, lactonas, amidas, hidrocarburos y sus derivados, así como sus mezclas. En otras realizaciones no limitantes, el disolvente se selecciona de acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), agua o etanol. Se apreciará que la elección del disolvente puede estar determinada por una o más propiedades del agente activo y/o polímero. Se apreciará además que el disolvente de colada puede comprender una mezcla de disolventes.

Cualquier fármaco, agente terapéutico, API u otro agente activo adecuado puede disolverse o suspenderse en el disolvente. Las matrices actuales son adecuadas para una amplia variedad de sustancias o agentes. Los agentes activos adecuados que pueden administrarse incluyen las clases amplias de compuestos tales como, a modo de ilustración y sin limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerígenos, incluidos fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañas; anti-nauseantes; fármacos antiparkinsonismo; antipruríticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; trastorno por déficit de atención y fármacos para trastorno por déficit de atención e hiperactividad; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, agentes antianginosos, agentes del sistema nervioso central, bloqueadores beta y agentes antiarrítmicos; agentes cáusticos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos descongestionantes; citoquinas; diuréticos materiales genéticos; remedios de hierbas; hormonolíticos hipnóticos agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes analgésicos tales como agentes anestésicos; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluidos agentes antiasmáticos; sedantes esteroides, incluidos progestágenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y agentes anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpaticomiméticos; agentes potenciadores de cicatrización de tejidos; tranquilizantes vasodilatadores incluyendo vasodilatadores coronarios generales, periféricos y cerebrales; pobladores y combinaciones de los mismos.

En las realizaciones, el agente activo es un agente biológico que incluye, pero no se limita a péptidos, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARN). En una realización, el agente activo es un polipéptido tal como la hormona paratiroidea humana (por ejemplo, hPTH (1-34)), una proteína tal como la hormona del crecimiento humano o un anticuerpo. Los ejemplos de péptidos y proteínas que pueden usarse con las matrices de microestructura incluyen, pero no se limitan a, hormona paratiroidea (PTH), oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona estimulante de folículo, luliberina u hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, ciotorfina, taftosina, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humoral tímico, factor tímico sérico, factor de necrosis tumoral, factores

estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, bradiginina, uroquinasa, calicreína, análogos y antagonistas de la sustancia P, angiotensina II, factor de crecimiento nervioso, factores de coagulación sanguínea VII y IX, cloruro de lisozima, renina, bradiquinina, tirocidina, gramicidinas, hormonas de crecimiento, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de hormona tiroidea, hormona estimulante de la tiroides, 5 pancreozima, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de liberación de la hormona del crecimiento, proteína morfogénica ósea y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos. Los fármacos peptídicos también incluyen análogos sintéticos de LHRH, por ejemplo, busirelina, deslorelina, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida 10 (leuprorelina), lutrelina, nafarelina, triptorelina y sus sales farmacológicamente activas. También se contempla la administración de oligonucleótidos, e incluye ADN y ARN, otros oligonucleótidos naturales, oligonucleótidos no naturales y cualquier combinación y/o fragmento de los mismos. Los anticuerpos terapéuticos incluyen Orthoclone OKT3 (muromonab CD3), ReoPro (abciximab), Rituxan (rituximab), Zenapax (daclizumab), Remicade (infliximab), Simulect (basiliximab), Synagis (palivizumab), Herceptin (trastuzumab), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin), CroFab, 15 DigiFab, Campath (alemtuzumab) y Zevalin (ibritumomab tiuxetan).

En otras realizaciones, al menos una porción de la capa distal comprende un agente adecuado para usar como una vacuna profiláctica y/o terapéutica. En una realización, la vacuna comprende un epítipo de antígeno conjugado con una proteína transportadora. Se apreciará que las vacunas se pueden formular con nuestro sin un adyuvante. Las 20 vacunas adecuadas incluyen, entre otras, vacunas para uso contra ántrax, difteria/tétanos/tos ferina, hepatitis A, hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b, virus del papiloma humano, influenza, encefalitis japonesa, sarampión/paperas/rubéola, enfermedades meningocócicas (por ejemplo, vacuna meningocócica de polisacárido y vacuna conjugada meningocócica), enfermedades neumocócicas (por ejemplo, vacuna antineumocócica de polisacárido y vacuna conjugada meningocócica), poliomielitis, rabia, rotavirus, herpes, viruela, tétanos/difteria, 25 tétanos/difteria/tos ferina, tifoidea, varicela y fiebre amarilla

En otra realización, al menos una porción de la capa distal comprende un agente adecuado para usos veterinarios. Tales usos incluyen, entre otros, usos veterinarios terapéuticos y de diagnóstico.

30 Los polímeros para usar en los métodos son típicamente biocompatibles. En una realización, al menos algunos de los polímeros son biodegradables.

En una realización, el polímero es un polímero formador de estructura. En una realización, el polímero es un polímero hidrófilo soluble en agua. Los polímeros adecuados son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la 35 Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2008/0269685. Los ejemplos de polímeros biocompatibles, biodegradables o bioerosionables incluyen poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), poli (ácido láctico-ácido coglicólico) s (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, poliéteres, policaprolactonas (PCL), poliesteramidas, poli (ácido butírico), poli (ácido valérico), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), copolímeros de bloques de PEG-PLA, PEG-PLA-PEG, PLA-PEG-PLA, PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG, PLGA-PEG- 40 PLGA, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG, PCL-PEG-PCL, copolímeros de etilenglicol-propilenglicol-etilenglicol (PEG-PPG-PEG, nombre comercial de Pluronic® o Poloxamer®), copolímeros en bloque de polietilenglicol-poli (ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA-PEG), dextrano, hetastarch, tetrastarch, pentastarch, hidroxietilalmidones, celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC), HPMC termosensible (hidroxipropilmetilcelulosa), polifosfenceno, hidroxietilcelulosa (HEC), polisacáridos, polialcoholes, gelatina, alginato, 45 quitosano, ácido hialurónico y sus derivados, colágeno y sus derivados, poliuretanos y copolímeros y mezclas de estos polímeros. Un hidroxietilalmidón puede tener un grado de sustitución en el rango de 0-0.9. Un polisacárido ejemplar es el dextrano, que incluye dextrano 70, dextrano 40 y dextrano 10.

La solución de moldeo puede incluir además uno o más excipientes disueltos o suspendidos en el tampón o disolvente. 50 Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, uno o más estabilizantes, plastificantes, tensioactivos y/o antioxidantes.

En una realización, se añaden uno o más azúcares a la solución de moldeo. Los azúcares pueden estabilizar el ingrediente activo y/o plastificar al menos uno de los polímeros. Los azúcares también se pueden usar para afectar, 55 moderar o regular la degradación de los polímeros. Los azúcares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, fructosa, galactosa, maltosa, maltulosa, isomaltulosa, manosa, lactosa, lactulosa, sacarosa y trehalosa, y sorbitol. En otras realizaciones, se incluye un alcohol de azúcar como se conoce en la técnica en la solución de moldeo. Los ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen, entre otros, lactitol, maltitol, sorbitol y manitol. Las ciclodextrinas también se pueden usar ventajosamente en matrices de microproyección, por ejemplo, ciclodextrinas α , β y γ . Ejemplos de 60 ciclodextrinas incluyen hidroxipropil- β -ciclodextrina y metil- β -ciclodextrina. En otras realizaciones, donde se usa Dextran, hetastarch y/o tetrastarch como polímero en la solución de fundición, el sorbitol puede incluirse preferiblemente en la solución de fundición. En esta realización, el sorbitol puede no solo estabilizar el agente activo, sino también plastificar la matriz polimérica, lo que reduce la fragilidad. La biodegradabilidad o disolución de la matriz de microproyección se puede facilitar mediante la inclusión de azúcares. Los azúcares y los alcoholes de azúcar 65 también pueden ser útiles en la estabilización de péptidos, proteínas u otros agentes biológicos activos y en la modificación de las propiedades mecánicas de las microproyecciones al exhibir un efecto plastificante. Cuando el

agente activo es un agente biológico que incluye, entre otros, péptidos, proteínas y anticuerpos, se pueden usar uno o más azúcares o alcoholes de azúcar en la solución de moldeo como agente estabilizante. El azúcar se puede agregar a (i) la solución o suspensión de agente terapéutico, (ii) la solución o suspensión de polímero, o (iii) la solución o suspensión de matriz de polímero una vez que (i) y (ii) se hayan mezclado.

Se pueden agregar uno o más tensioactivos a la solución de moldeo para cambiar la tensión superficial de las soluciones y/o reducir las interacciones hidrófobas de las proteínas. Se puede usar cualquier tensioactivo adecuado como se conoce en la técnica. Los tensioactivos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, emulsionantes tales como Polisorbato 20 y Polisorbato 80.

Se pueden agregar uno o más antioxidantes a la solución de moldeo. Se puede usar cualquier antioxidante adecuado como se conoce en la técnica. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, entre otros, metionina, cisteína, acetato de D-alfa tocoferol, EDTA y vitamina E.

Las formulaciones ejemplares de solución de moldeo se describen en la Tabla 1 en el Ejemplo 1.

La solución de moldeo se dispensa en el molde o en las cavidades del molde. Cuando la solución se vierte en el molde, la solución se mueve hacia las cavidades por cualquier medio adecuado. En una realización, la superficie del molde con solución sobre la misma se cubre para esparcir la solución o formulación sobre el molde y al menos parcialmente en las cavidades. En otras realizaciones, la solución se extiende sobre el molde sin cubrir. Las cavidades se llenan con la solución de fundición. En una realización, el molde se presuriza, con o sin una cubierta, para mover la solución dentro o más adentro de las cavidades del molde. La presurización se puede lograr colocando el molde con la solución de fundición en un recipiente a presión como se conoce en la técnica. La unidad SI para la presión es Pascal, en donde 1 psi equivale a 6894.76 Pa. La presurización puede implicar una presión de al menos aproximadamente 3 psi, aproximadamente 5 psi, aproximadamente 10 psi, aproximadamente 14.7 psi, aproximadamente 20 psi o aproximadamente 50 psi arriba atmosférico. En otras realizaciones, la presurización implica una presión de al menos aproximadamente 3-50 psi por encima de la atmosférica. En otras realizaciones, la presurización implica una presión de al menos aproximadamente 3-40 psi, aproximadamente 3-30 psi, aproximadamente 3-20 psi, aproximadamente 3-14.7 psi, aproximadamente 3-10 psi, aproximadamente 3-5 psi, aproximadamente 5-50 psi, aproximadamente 5-30 psi, aproximadamente 5-20 psi, aproximadamente 5-14.7 psi, aproximadamente 5-10 psi, aproximadamente 10-50 psi, aproximadamente 10-30 psi, aproximadamente 10-20 psi, aproximadamente 10-14.7 psi, aproximadamente 20-50 psi, aproximadamente 20-30 psi, o aproximadamente 30-40 psi por encima de la atmosférica. El exceso de solución puede limpiarse o eliminarse de la superficie del molde. En otra realización, se usa un gas soluble para mover la solución de fundición dentro o más adentro de las cavidades. Los gases solubles específicos, pero no limitativos son CO₂ y CH₄.

El molde puede tratarse antes de dispensar la solución de colada para mejorar la dispensación de la solución de colada y/o para evitar o reducir la presencia de burbujas de aire. En realizaciones, el molde, o partes del mismo, se trata para mejorar la capacidad de la solución de moldeo para humedecer el molde. Los tratamientos adecuados son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2008/0269685. Además, o por separado, la solución de fundición puede incluir ingredientes para prevenir, reducir o minimizar el burbujeo. Un ingrediente ejemplar es un agente antiespumante. Otra realización de un tratamiento de superficie incluye recubrir al menos una porción del molde con una sustancia que mejora la capacidad de la solución o suspensión de moldeo para humedecer la superficie del molde. En realizaciones no limitantes, al menos una porción de la superficie del molde está recubierta con al menos uno de carbonato de calcio, acetato de etilo, un fluido de silicona o plasma de oxígeno.

El molde con solución de colada líquida se seca luego utilizando uno o múltiples pasos de secado primario basados en las propiedades fisicoquímicas de las formulaciones que incluyen, pero no se limitan a, viscosidad, contenido sólido, interacción superficial entre la formulación y el molde, etc. Secado provoca un cambio de volumen en la formulación y, por lo tanto, el movimiento de la formulación hacia el extremo distal de la cavidad del molde. El secado de la superficie hace que la formulación se "sujete" a las paredes de la cavidad del molde deteniendo así el movimiento hacia abajo de la formulación. Múltiples pasos de secado primario pueden ser útiles cuando la fijación se produzca temprano en el proceso de secado.

En una realización, se usan etapas de secado múltiples y/o controladas para eliminar el exceso de disolvente y/o secar las microproyecciones. En una realización preferida, los métodos incluyen un secado primario en dos etapas. El secado primario debe tener condiciones de secado controladas y óptimas que aseguren que el sólido seco en el molde tenga una geometría y morfología deseables y/o las condiciones de secado no afecten la estabilidad del agente activo durante el secado. El primer paso es un método de secado lento en el que el molde con solución de fundición se seca bajo humedad controlada. En otra realización, la solución de moldeo se seca en una cámara que tiene una presión parcial controlada del evaporado. El paso de secado lento tiene dos funciones principales: 1) prevenir o ralentizar la formación de la piel y/o 2) prevenir o retrasar la fijación de la formulación en la interfaz del molde. En una realización, el molde se seca lentamente durante un período de aproximadamente 1-30 minutos o aproximadamente 5-30 minutos. En realizaciones, el molde se seca durante un período de al menos aproximadamente 1-60, 1-45, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 5-60, 5-45, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 10-60, 10-45, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, 15-60, 15-45, 15-30, 15-25, 15-

20, 20-60, 20-45 o 20-30 minutos. En realizaciones específicas, pero no limitantes, el molde se seca durante un período de al menos aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45 minutos o una hora. Típicamente, el molde se coloca en una cámara de humedad controlada. Preferiblemente, la humedad en la cámara se controla desde al menos aproximadamente 10% a aproximadamente 95% de humedad relativa (HR). En realizaciones, la humedad en la cámara se controla a aproximadamente 75%-95%, aproximadamente 75%-90%, aproximadamente 75%-85%, aproximadamente 75%-80%, aproximadamente 80%-95%, aproximadamente 80%-90%, o aproximadamente 90%-95%. En realizaciones específicas, la humedad en la cámara es al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o más. Se apreciará que puede considerarse la humedad relativa donde el disolvente es agua. La unidad SI para presión es Pascal, en donde 1 Torr asciende a 133.322 Pa. En otras realizaciones, la presión parcial en la cámara se controla desde aproximadamente 0.01 mTorr hasta aproximadamente 230 Torr. En una realización específica, donde el solvente es DMSO (10%), la presión parcial es de aproximadamente 0.01 mTorr cuando se usa una temperatura de aproximadamente 10°C. Cuando se usa un solvente más volátil como el etanol, puede ser útil una presión parcial más alta. Por ejemplo, para 90% de etanol como disolvente, la presión parcial es de aproximadamente 230 Torr cuando se usa una temperatura de aproximadamente 50°C. La convección de aire en la cámara también puede controlarse sin convección, baja convección de aire o alta convección. La temperatura en la cámara se controla, típicamente entre aproximadamente 5-50°C. La cámara puede usar convección, conducción o radiación. En una realización, la cámara está a temperatura ambiente. La segunda etapa de secado comprende colocar el molde en un horno tal como un horno de incubadora a aproximadamente 5-50°C. Las condiciones ejemplares de secado primario se describen en la Tabla 2 en el Ejemplo 1. Particularmente cuando el ingrediente activo es macromolecular o biológico, puede ser deseable evitar el uso extensivo de calor en las etapas de eliminación del solvente debido a la posibilidad de desnaturalización del agente activo. En realizaciones, es preferible que la temperatura se mantenga por debajo de aproximadamente 100°C (excepto quizás por breves períodos). En realizaciones, la temperatura se mantiene por debajo de aproximadamente 90°C, por debajo de aproximadamente 85°C, por debajo de aproximadamente 80°C, por debajo de aproximadamente 50°C, por debajo de aproximadamente 40°C, por debajo de aproximadamente 45°C, por debajo de aproximadamente 37°C, por debajo de aproximadamente 35°C, o por debajo de aproximadamente 30°C. En otras realizaciones, la temperatura se mantiene entre aproximadamente 5-40°C, 5-30°C, 5-25°C, 10-50°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-25°C, 10-20°C.

Dependiendo de las propiedades de la formulación líquida de la capa de colada y/o los métodos de secado, la forma y/o la morfología de la microproyección seca en la punta pueden verse significativamente afectadas. Como se ve en la figura 4A, la formulación puede secarse a un lado de la cavidad, lo que da como resultado que la formulación del agente activo sólido sea desigual en la punta de la microproyección resultante. Como se ve en la Fig. 4B, la formulación puede secarse con un menisco alto. Una formulación seca con alto contenido de menisco puede resultar cuando la formulación líquida se seca a una tasa rápida como se muestra en la Fig. 5. Como se muestra en la Fig. 5, la formulación líquida se coloca en las cavidades y se seca a una tasa o velocidad rápida. Se forma una piel seca de formulación 12 en la superficie proximal o superficie de interfaz de aire dentro de la cavidad. La formulación restante se seca solo después de los pasos de secado adicionales, que no está en el paso de secado primario o DIT. La configuración resultante tiene un alto menisco 14, es menos denso y tiene un alto volumen de superficie. Ambas geometrías pueden afectar el uso de la matriz de microproyección resultante. Por ejemplo, la tasa de degradación y la suministro de microproyecciones degradables pueden verse afectadas. Para una microproyección con la formulación del agente concentrada en un lado, se presentará un área más pequeña para la degradación de la formulación del agente activo a medida que la capa de respaldo llena el otro lado de la cavidad. Esto puede retrasar la degradación y la administración del agente activo. Por el contrario, una punta que tiene un menisco alto como se ve en la Fig. 4B puede dar como resultado una tasa de degradación y administración más rápidas del agente activo. Un menisco alto presenta un área superficial más alta para la degradación de la formulación del agente activo. Una forma seca preferida para la formulación del agente activo se muestra en la Fig. 4C que muestra una punta con menisco mínimo y volumen sólido uniforme más bajo.

Sin limitarse a la teoría, se cree que el control de la humedad durante el secado primario evita la formación de una película sólida o piel en la superficie proximal de la solución de moldeo. La formación de la piel da como resultado la fijación en la superficie del molde, mientras que la mayor parte de la solución de fundición permanece en forma líquida hasta que se toman más pasos de secado. Las microestructuras resultantes tienen un menisco alto para la porción DIT como se muestra en la Fig. 3B. Como se describe en el Ejemplo 6 y se muestra en las Figs. 3A-3C, el control de la humedad al menos durante el paso de secado primario da como resultado microestructuras que se disuelven uniformemente. La figura 3A muestra los muñones de las proyecciones de MSA formadas sin control de humedad en la etapa de secado primario después de la inmersión en un medio acuoso durante aproximadamente 10 minutos. Estas microestructuras tenían una porción DIT con un menisco alto. Cuando la porción DIT se degrada después de la aplicación de la matriz de microestructura, los muñones resultantes parecen ser agujas finas y puntiagudas. La figura 3B muestra los muñones de las proyecciones de MSA formadas sin control de humedad en la etapa de secado primario después de la inmersión en un medio acuoso durante aproximadamente 10 minutos. El DIT de estas microestructuras se secó hacia un lado del molde, dejando el otro lado vacío para ser llenado por la capa de respaldo. Cuando la porción DIT se degrada después de la aplicación de la matriz de microestructura, los muñones resultantes parecen tener la forma de una uña de la capa de respaldo no soluble restante. En contraste, los tocones de las proyecciones de MSA se disuelven uniformemente (Fig. 3C).

En otra realización preferida, el molde con la solución de fundición líquida se seca desde abajo, debajo o por debajo del molde. Se apreciará que la solución de moldeo puede secarse sustancialmente desde abajo, debajo o por debajo del molde. Este método tiene los mismos beneficios que el método de secado descrito anteriormente. Además, el método inferior de secado tiene el beneficio adicional de reducir el tiempo necesario para el secado. En realizaciones, la formulación de microestructura se seca por debajo durante 5-30 minutos. En otras realizaciones, la formulación se seca por debajo durante 5-25 minutos, 5-20 minutos, 5-15 minutos, 5-10 minutos, 10-25 minutos, 10-20 minutos, 10-15 minutos, 15-25 minutos, 15-20 minutos o 20-25 minutos. En realizaciones específicas, la formulación se seca por debajo durante aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 o 30 minutos. En realizaciones, el molde se calienta para mantener o sustancialmente mantener la temperatura de la formulación a aproximadamente 5-50°C. La formulación se puede secar desde abajo utilizando calentamiento conductivo y/o por radiación. En realizaciones, la superficie del molde se calienta desde abajo. Se apreciará que los parámetros que incluyen, pero no se limitan a, temperatura, tiempo y equipo como se describió anteriormente se contemplan y pretenden aplicar al método de secado bajo.

Como se describe en el Ejemplo 5 y se muestra en las Figs. 6-7, secar las formulaciones debajo del molde da como resultado microestructuras que tienen un menisco mínimo y un volumen sólido más bajo uniforme. La figura 6 es una comparación de microestructuras secadas debajo del molde utilizando convección alta o baja y secadas durante 5, 10 o 20 minutos en comparación con las microestructuras secadas de acuerdo con el Ejemplo 3 durante 30 minutos. Las pautas para la altura de la base y las medidas del menisco se muestran en la Fig. 9. Como se ve en la Fig. 6, la altura total, la altura de la base y la altura del menisco fueron similares o menores que el control. La eficacia del proceso de secado puede estar inversamente correlacionada con la altura del menisco resultante. Aquí, el menisco para cada una de las microestructuras formadas utilizando el método de secado bajo es menor que el método de humedad controlada divulgado anteriormente. El uso de un método de secado inferior da como resultado una formación de menisco comparable o mejorada para las microestructuras después del secado durante 5-20 minutos. Por lo tanto, el uso bajo secado permitió un tiempo de secado de menos del 20% del tiempo utilizado para el método de humedad controlada. Como también se ve en la Fig. 6, las microestructuras formadas utilizando una convección alta tenían un menisco similar a las microestructuras formadas utilizando baja convección. Por lo tanto, el método de secado bajo proporciona tolerabilidad a alta convección durante el secado.

La Fig. 7 muestra la altura del menisco (usando una altura base de 0) para las microestructuras formadas de acuerdo con el Ejemplo 4. Como se ve en la Fig. 7, la altura del menisco fue similar o inferior al control después del secado durante 3, 5 o 10 minutos. Las microestructuras formadas utilizando alta convección tenían un menisco similar a las microestructuras formadas utilizando baja convección.

Se seca una microestructura adicional ("Secado final alto - No bajo HR") debajo del molde durante 5 minutos utilizando alta humedad relativa y baja convección. El molde no se seca adicionalmente al vacío. La microestructura se seca en 5 minutos (tiempo total) y tiene un menisco que es similar o inferior al control. El secado bajo del molde permite una mejora/reducción en el tiempo de secado requerido.

En una realización, una capa de respaldo opcional, capa base o de respaldo se vierte adicionalmente sobre el molde. Se dispensa una formulación de respaldo líquido sobre el molde o dentro de las cavidades. La formulación de respaldo líquido se prepara típicamente disolviendo o suspendiendo uno o más polímeros en un disolvente adecuado. En una realización preferida, el uno o más polímeros son biocompatibles. Típicamente, pero no siempre, los polímeros no son biodegradables. En otra realización, la formulación de respaldo puede comprender uno o más polímeros biodegradables y/o no biodegradables. Los polímeros biodegradables adecuados se describieron anteriormente. Los polímeros no biodegradables adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, poliuretanos anfífilos, poliéter poliuretano (PEU), polieteretercetona (PEEK), poli(ácido láctico-coglicólico) (PLGA), ácido poliláctico (PLA), tereftalato de polietileno, policarbonato, polímeros acrílicos como los vendidos bajo el nombre comercial Eudragit®, polivinilpirrolidonas (PVP), poliamida-imida (PAI) y/o copolímeros de los mismos. Otros polímeros adecuados se describen en la Patente de Estados Unidos No. 7.785.301. En otra realización, la capa de respaldo es una capa adhesiva. Las formulaciones ejemplares de la capa de respaldo de polímero se describen en la Tabla 2 en el Ejemplo 2. Un adhesivo adecuado es el adhesivo para dispositivos médicos UV Dymax® 1187-M. Se apreciará que cualquier adhesivo biocompatible es adecuado para su uso con, en y/o como la capa de soporte. Esta capa también puede ser una película no tejida o porosa con doble recubrimiento con adhesivo sensible a la presión. Las formulaciones de respaldo líquido se pueden mover a las cavidades por los mismos métodos o métodos similares que para la solución de fundición de agente activo. Cuando se usa una formulación de capa de respaldo líquida, el disolvente de la formulación de la capa de respaldo se elimina mediante un proceso de secado. Las condiciones de secado para secar la capa de respaldo deben controlarse de modo que el solvente de la capa de respaldo pueda eliminarse efectivamente sin afectar la estabilidad de un agente activo y/o formar adecuadamente (por ejemplo, uniforme) la capa de respaldo. En una realización, el molde se coloca en una caja de aire seco comprimido (CDA) bajo flujo de aire controlado y luego se coloca en un horno a aproximadamente 5-50°C. En realizaciones adicionales, el molde se coloca en el horno a una temperatura de aproximadamente 5-50°C. En realizaciones, la temperatura del CDA y/o del horno es de aproximadamente 5°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 20°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 4°C o aproximadamente 50°C. En realizaciones, la temperatura del CDA y/o del horno es de aproximadamente 5-45°C, 5-40°C, 5-30°C, 5-20°C, 5-15°C, 5-10°C, 10-50°C, 10-45°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-20°C, 10-15°C, 15-50°C, 15-45°C, 15-40°C, 15-30°C, 15-20°C, 20-50°C, 20-45°C, 20-40°C, 20-

30°C, 30-50°C, 30-45°C, 30-40°C, 30-45°C, 40-50°C, 40-45°C o 45-50°C. En realizaciones, el horno usa convección, conducción o radiación para el secado. En otra realización, el molde se coloca en un horno a aproximadamente 5-50°C sin tiempo previo en una caja de CDA. En realizaciones, el molde se coloca en el CDA y/o en el horno durante al menos aproximadamente 0-120 minutos, aproximadamente 30-120 minutos, aproximadamente 30-90 minutos, aproximadamente 30-60 minutos, aproximadamente 30-45 minutos, aproximadamente 45-120 minutos, aproximadamente 45-90 minutos, aproximadamente 45-60 minutos, aproximadamente 60-120 minutos, aproximadamente 60-90 minutos, aproximadamente 90-120 minutos o más. Los solventes residuales en la capa de respaldo se pueden medir para determinar la efectividad de la eliminación del solvente bajo diferentes condiciones de secado. En la Tabla 4 del Ejemplo 2 se resumen ejemplos de condiciones de secado adecuadas para la capa de respaldo. La capa de respaldo conecta y/o soporta las puntas de microproyección.

El secado bajo del molde permite una mejora/reducción en el tiempo de secado requerido para la capa de soporte, la capa base o de respaldo. Como se describe en el Ejemplo 5, la capa de respaldo también se seca desde abajo, por debajo o debajo. El secado de la capa de respaldo también reduce el tiempo requerido para secar la capa de respaldo. Usando el método de secado bajo, la capa de respaldo puede secarse en menos de 20-30 minutos. En realizaciones, la formulación de microestructura se seca por debajo durante 5-45 minutos o 5-30 minutos. En otras realizaciones, la formulación se seca por debajo durante 5-25 minutos, 5-20 minutos, 5-15 minutos, 5-10 minutos, 10-25 minutos, 10-20 minutos, 10-15 minutos, 15-25 minutos, 15-20 minutos o 20-25 minutos. En realizaciones específicas, la formulación de la capa de respaldo se seca por debajo durante aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 o 30 minutos. En realizaciones, el molde se calienta para mantener o sustancialmente mantener la temperatura de la formulación de la capa de respaldo a aproximadamente 5-50°C. La formulación se puede secar desde abajo utilizando calentamiento conductivo y/o por radiación. En realizaciones, la superficie del molde se calienta desde abajo. Se apreciará que los parámetros que incluyen, pero no se limitan a, temperatura, tiempo y equipo como se describió anteriormente se contemplan y pretenden aplicar al método de secado bajo. La figura 8 muestra una curva de secado para una capa de respaldo secada por calentamiento desde abajo. Como se ve en la Fig. 8, el % p/p de disolvente residual es inferior al 9% después de secar durante 5 minutos e inferior al 5% p/p después de 20 minutos. El contenido de disolvente cae a casi asintótico (menos del 5%) después de 20 minutos de calentamiento. En comparación, una capa de respaldo secada utilizando calentamiento por convección tenía un contenido de solvente residual de 2.5% p/p después de 120 minutos.

La figura 1 es una ilustración del método de formación de microestructuras que tienen un fármaco en punta (DIT) y una capa de respaldo. Una solución líquida de DIT se moldea en un molde que tiene al menos una cavidad en la forma deseada para las microestructuras. El DIT líquido se seca en condiciones controladas para eliminar el disolvente, lo que da como resultado una capa de DIT sólida en el fondo o en el extremo distal de la cavidad. Se funde una capa de respaldo de modo que se llena el espacio restante en la cavidad y, opcionalmente, una capa de formulación de capa de respaldo se extiende entre las cavidades. La capa de respaldo se seca de manera que la matriz resultante tenga una capa de respaldo con una pluralidad de microestructuras que se extienden en ángulo desde la capa de respaldo. La capa de respaldo con microestructuras unidas se desmolda y se somete a un paso de secado final para formar la matriz de microestructura (MSA). Se apreciará que el MSA se puede desmoldar antes de someterse a la etapa de secado final.

Las microproyecciones pueden colocarse sobre una base o sustrato para formar la matriz. El sustrato puede ser adicional o usado con una capa de respaldo. Las microproyecciones pueden unirse al sustrato por cualquier medio adecuado. En una realización no limitativa, las microestructuras se unen al sustrato utilizando un adhesivo. Los adhesivos adecuados incluyen, entre otros, adhesivos acrílicos, adhesivos de acrilato, adhesivos sensibles a la presión, cinta adhesiva de doble cara, película no tejida o porosa recubierta con adhesivo de doble cara y adhesivos curables por UV. Una cinta ejemplar de doble cara es la cinta médica #1513 de doble capa disponible en 3M. Un adhesivo curable con luz UV ejemplar, pero no limitante, es el adhesivo curable con luz UV 1187-M disponible de Dymax. Se apreciará que cualquier adhesivo para dispositivos médicos conocido en la técnica sería adecuado. En una realización, el sustrato es un adhesivo no tejido transpirable sensible a la presión. El sustrato se coloca en la capa de respaldo donde está presente o una superficie proximal de las microproyecciones. El sustrato está adherido o unido a las microproyecciones. En otra realización, el sustrato es un adhesivo curado con UV en una película de policarbonato. El adhesivo UV se dispensa en la parte superior de la capa de respaldo o en la superficie proximal de las microproyecciones, cubierto con una película de policarbonato (PC) para extender el adhesivo y curado utilizando un sistema UV Fusion. En una realización, una dosis de curado UV es de aproximadamente 1.6 J/cm². Después de que el sustrato se une o se adhiere a las microproyecciones, la matriz de microproyección se retira del molde. Se apreciará cuando la matriz incluye una capa de respaldo al que el sustrato está unido o adherido a la capa de respaldo como se describe anteriormente para las microestructuras.

Como se describe en el Ejemplo 3, una matriz de polímero se moldea en un molde y se seca con un método de secado primario para formar una capa proximal como se describe en el Ejemplo 1 y anteriores. Se echa una capa de respaldo sobre la capa proximal como se describe en el Ejemplo 2 y arriba. Se dispensa un adhesivo UV en la capa de soporte, cubierto con una película de polímero tal como una película de PC de 5 ml y el adhesivo UV se cura utilizando un sistema UV Fusion con una dosis de curado UV de 1.6 J/cm².

La capa de respaldo también se puede secar por debajo, debajo o debajo del molde.

Las matrices de microproyección fundidas se eliminan del molde por cualquier medio adecuado. En una realización, la matriz de microproyección se retira del molde utilizando una herramienta de desmoldeo que tiene un ángulo de rodadura de aproximadamente 1-90 grados desde el plano. Se coloca un adhesivo de doble cara en la parte posterior de la matriz de microproyección con un lado para adherirse a la matriz y el otro lado para adherirse a la herramienta de desmoldeo. La matriz se retira del molde haciendo rodar suavemente la herramienta de desmoldeo sobre el adhesivo en la parte posterior de la matriz con un ligero ángulo de laminación, tal como aproximadamente 1-90 grados, preferido aproximadamente 5-75 grados, más preferido aproximadamente 10-45 grados. La matriz de microproyección se despega suavemente de la herramienta de desmoldeo. Las matrices se pueden desmoldar después de secar la capa de respaldo o después de una etapa de secado final.

Antes o después de que la matriz de microproyección se retire del molde, se puede realizar una etapa final de secado al vacío. El secado final puede ser a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. En realizaciones, el secado final es a aproximadamente 5-50°C. En realizaciones, el secado final es a aproximadamente 5°C, a aproximadamente 10°C, a aproximadamente 20°C, a aproximadamente 25°C, a aproximadamente 35°C, a aproximadamente 40°C, a aproximadamente 45°C, o a aproximadamente 50°C. Otras temperaturas y rangos adecuados se describen anteriormente con referencia al secado de la capa de respaldo. En realizaciones, el secado final es de aproximadamente 1-24 horas o más, de aproximadamente 4-20 horas, de aproximadamente 6-10 horas, de aproximadamente 8-16 horas, de aproximadamente 8-12 horas, de aproximadamente 8-10 horas, de aproximadamente 10-12 horas, de aproximadamente 10-16 horas, de aproximadamente 12-16 horas o más. En otras realizaciones, la etapa de secado final es durante la noche. Ejemplos de etapas finales de secado se describen en la Tabla 5 en el Ejemplo 3.

Después de que la matriz de microproyección se retira del molde, se puede cortar a un tamaño y/o forma apropiados. En una realización, la matriz de microproyección está troquelada con un punzón de 11 o 16 mm.

La figura 2 es un diagrama de flujo que muestra un método ejemplar de formar una matriz de microestructura que tiene una capa de respaldo y un sustrato que usa secado primario en dos etapas. En el paso 1, se dispensa una solución de fundición en un molde o en cavidades en el molde. El secado primario incluye colocar primero el molde en una cámara con control de humedad a temperatura ambiente o cerca de ella o a una temperatura elevada durante aproximadamente 5-30 minutos (paso 2). Preferiblemente, la humedad se controla a aproximadamente 50%-90% de HR. Luego se coloca el molde en una incubadora u horno durante aproximadamente 20-30 minutos (paso 3). La temperatura en el horno es típicamente ligeramente superior a la temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 32°C). Se dispensa una capa de respaldo sobre el molde o dentro de las cavidades de modo que la capa de respaldo contacte con una superficie proximal de la formulación seca de agente activo o parcialmente seca en los extremos distales de la cavidad (paso 4). La capa de respaldo se conecta y admite la capa de agente activo. Opcionalmente, el molde se coloca en una caja de aire seco comprimido bajo flujo de aire controlado durante un período de tiempo adecuado (paso 5a). El molde se coloca en un horno de convección a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 30-120 minutos (paso 5). Se dispensa un sustrato o se coloca en una superficie proximal de la capa de respaldo (paso 6) y la matriz de microestructura resultante se seca al vacío durante la noche o aproximadamente 6-18 horas (paso 7). Se apreciará que cualquiera de o todos los pasos 4-7 pueden ser opcionales dependiendo de si la matriz de microestructura incluye una capa de respaldo y/o sustrato.

III. Matrices de microestructura

Las características generales de las matrices de microestructura adecuadas para su uso en las matrices y métodos instantáneos se describen en detalle en la Publicación de Patente de EE. UU. No. 2008/0269685, la Publicación de Patente de EE. UU. No. 2011/0006458 y la Publicación de Patente de EE. UU. No. 2011/0276028.

Las matrices de microestructura son preferiblemente estables tanto durante el proceso de fabricación como se describió anteriormente y tienen una vida útil estable. La estabilidad a corto plazo de las matrices se puede evaluar almacenando las matrices a varias temperaturas y/o humedades y analizando el contenido de monómeros, la pureza de la composición y la desamidación de proteínas por SEC-HPLC, RPHPLC e IEX-HPLC, respectivamente en puntos de tiempo específicos como se describe en el Ejemplo 8. La solución o formulación líquida de fundición es preferiblemente estable durante el proceso de fabricación, que típicamente dura unas pocas horas. Preferiblemente, la solución líquida de fundición es estable durante un período de 30 minutos a 6 horas. En realizaciones no limitantes, la solución líquida de fundición es estable durante un período de al menos 30 minutos a 1 hora, de 30 minutos a 2 horas, de 30 minutos a 3 horas, de 30 minutos a 4 horas, de 30 minutos a 5 horas, de 1 a 6 horas, de 1 a 5 horas, de 1 a 4 horas, de 1 a 3 horas, de 1 a 2 horas, de 2 a 6 horas, de 2 a 5 horas, de 2 a 4 horas, de 2 a 3 horas, de 3 a 6 horas, de 3 a 5 horas, de 3 a 4 horas, de 4 a 6 horas, de 4 a 5 horas o de 5 a 6 horas. En realizaciones específicas, pero no limitantes, la solución de fundición líquida es estable durante al menos aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, o más. Las matrices de microestructura son preferiblemente estables durante al menos aproximadamente un día cuando se almacenan a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 25°C). En otras realizaciones, las matrices son preferiblemente estables durante al menos aproximadamente 1 semana cuando se almacenan a aproximadamente 5°C. En otras realizaciones, las matrices son estables cuando se almacenan a una temperatura

elevada (por ejemplo, aproximadamente 40°C) durante al menos aproximadamente 1-12 semanas, aproximadamente 1-16 semanas o aproximadamente 1-32 semanas. En otras realizaciones, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 5°C durante al menos aproximadamente 1-52 semanas o 1-156 semanas. Se apreciará que la vida útil puede variar dependiendo de la temperatura de almacenamiento. En realizaciones, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 5°C durante al menos aproximadamente 1-156 semanas, aproximadamente 1-12 semanas, aproximadamente 1-2 semanas, aproximadamente 1-3 semanas, aproximadamente 1-4 semanas, aproximadamente 1-5 semanas, aproximadamente 2-6 semanas, aproximadamente 2-5 semanas, aproximadamente 2-4 semanas, aproximadamente 2-3 semanas, aproximadamente 3-6 semanas, aproximadamente 3-5 semanas, aproximadamente 3-4 semanas, aproximadamente 4-6 semanas, aproximadamente 4-5 semanas, o aproximadamente 5-6 semanas. En realizaciones, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 40°C durante al menos aproximadamente 1-26 semanas, aproximadamente 1-12 semanas, aproximadamente 1-2 semanas, aproximadamente 1-3 semanas, aproximadamente 1-4 semanas, aproximadamente 1-5 semanas, aproximadamente 2-6 semanas, aproximadamente 2-5 semanas, aproximadamente 2-4 semanas, aproximadamente 2-3 semanas, aproximadamente 3-6 semanas, aproximadamente 3-5 semanas, aproximadamente 3-4 semanas, aproximadamente 4-6 semanas, o aproximadamente 5-6 semanas. En otras realizaciones, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 25°C durante al menos aproximadamente 1-14 días. En realizaciones adicionales, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 25°C durante al menos aproximadamente 1-12 semanas, aproximadamente 1-16 semanas, aproximadamente 1-104 semanas o aproximadamente 1-156 semanas. En realizaciones específicas, pero no limitantes, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 5°C durante al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 5 semanas, al menos unas 6 semanas o más. En realizaciones, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 25°C durante al menos aproximadamente 1-2 días, aproximadamente 1-5 días, aproximadamente 1-7 días, aproximadamente 1-10 días, aproximadamente 2-5 días, aproximadamente 2-7 días, aproximadamente 2-10 días, aproximadamente 2-14 días, aproximadamente 3-5 días, aproximadamente 3-7 días, aproximadamente 3-10 días, aproximadamente 3-14 días, aproximadamente 5-14 días, aproximadamente 5-10 días, aproximadamente 5-14 días, o aproximadamente 10-14 días. En realizaciones específicas, pero no limitantes, las matrices son estables cuando se almacenan a aproximadamente 25°C durante al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente una semana o más. La estabilidad en general se controla midiendo la pureza del agente activo en la matriz después del almacenamiento en comparación con una matriz antes del almacenamiento (tiempo=0). En realizaciones, la matriz tiene una pureza de al menos aproximadamente 80-100%, aproximadamente 85-100%, aproximadamente 90-100%, aproximadamente 95-100%, aproximadamente 80-95%, aproximadamente 85-95%, aproximadamente 90-95% aproximadamente 80-90%, aproximadamente 85-90% o aproximadamente 80-85% después del almacenamiento. En realizaciones no limitantes, la matriz tiene una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, o aproximadamente 100% después del almacenamiento.

5
10
15
20
25
30
35
40

Cuando el agente activo es una proteína, la oxidación de metionina (Met-oxidación) es preferiblemente menor o igual a 1-20% después del almacenamiento durante aproximadamente 1-6 semanas a aproximadamente 5°C-40°C. En las realizaciones, la oxidación met es inferior a aproximadamente 1-10%, aproximadamente 1-5%, aproximadamente 1-6%, aproximadamente 2-3%, aproximadamente 2-4%, aproximadamente 2-5%, 2-6%, aproximadamente 3-5%, o aproximadamente 3-6%. En realizaciones específicas, pero no limitantes, la oxidación met es menor que aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6% o aproximadamente 10%.

45

Como se describe en el Ejemplo 8, los MSA se prepararon utilizando hPTH (1-34) como agente activo. El MSA se secó a 35-45°C durante aproximadamente 90-150 minutos después de la aplicación de la capa de respaldo. En algunas realizaciones, los MSA se secaron adicionalmente a 45°C durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió metionina como antioxidante para tres de los MSA. La pureza de hPTH fue extremadamente estable para todas las condiciones de secado de la capa de respaldo. El% de área de pureza de hPTH en las microestructuras fue superior al 99% para cada uno de los MSA.

50
55

Las matrices de microestructura deberían tener suficiente resistencia mecánica para penetrar al menos parcialmente el estrato córneo u otra superficie de membrana de un sujeto. Se apreciará que se requerirán diferentes resistencias mecánicas para la aplicación en diferentes sitios. Un método para evaluar la resistencia mecánica es un estudio de eficiencia de penetración en la piel (SPE) como se describe en el Ejemplo 7. Preferiblemente, las matrices tienen una SPE de aproximadamente 50-100%. En otras realizaciones, las matrices tienen una SPE de aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-85%, aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-95%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-85%, aproximadamente 60-90 %, aproximadamente 60-95%, aproximadamente 60-100%, aproximadamente 75-80%, aproximadamente 75-85%, aproximadamente 75-90%, aproximadamente 75-95%, aproximadamente 75-100%, aproximadamente 80-85%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 80-95%, aproximadamente 80-100%, aproximadamente 90-95% y aproximadamente 90-100%. En realizaciones específicas,

60
65

no limitantes, las matrices tienen una SPE de aproximadamente 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% y 100%.

Preferentemente, al menos aproximadamente el 50-100% del agente activo es administrado por los MSA descritos en este documento. La eficiencia de suministro puede determinarse preparando el MSA y aplicando el MSA in vivo o in vitro como se describe en el Ejemplo 7, en realizaciones, el MSA tiene una eficiencia de suministro de al menos aproximadamente 50-60%, aproximadamente 50-70%, aproximadamente 50-75%, aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-95%, aproximadamente 50-99%, aproximadamente 60-70%, aproximadamente 60-75%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-95%, aproximadamente 60-99%, aproximadamente 70-75%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-95%, aproximadamente 70-99%, aproximadamente 75-80%, aproximadamente 75-90%, aproximadamente 75-95%, aproximadamente 75-99%, aproximadamente 80-90%, aproximadamente 80-95%, aproximadamente 80-99%, aproximadamente 90-95%, aproximadamente 90-99%, o aproximadamente 95-99%.

IV. Métodos de uso

Los métodos, kits, matrices de microestructura y dispositivos relacionados descritos en este documento pueden usarse para tratar cualquier afección. Se apreciará que las matrices de microestructura se pueden usar con cualquier aplicador apropiado, incluido el aplicador descrito en la publicación de EE. UU. No. 2011/0276027, así como las descritas en el expediente del abogado No. 091500-0442 y 091500-0478.

V. Ejemplos

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y de ninguna manera pretenden ser limitantes. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1.

Matrices de microestructura de fundición

Las formulaciones de fundición líquida se preparan disolviendo un ingrediente farmacéutico activo (API), polímero, azúcar, polisorbato 20 y EDTA en un disolvente soluble en agua como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Formulaciones de solución de fundición líquida

| Polímero | | Azúcar | | API | | PS20 | EDTA |
|-------------|-----------|----------|-----------|------|-----------|-----------|-------|
| Tipo | % en peso | Tipo | % en peso | Tipo | % en peso | % en peso | mg/mL |
| Dextrano 70 | 14 | Sorbitol | 5 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Dextrano 70 | 10 | Sorbitol | 4 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Tetrastarch | 14 | Sorbitol | 7 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Tetrastarch | 10 | Sorbitol | 5 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Hetastarch | 14 | Sorbitol | 7 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Hetastarch | 10 | Sorbitol | 5 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Dextrano 40 | 14 | Sorbitol | 5 | PTH | 1.8 | NA | NA |
| Dextrano 70 | 14 | Sorbitol | 5 | PTH | 2.8 | NA | NA |
| PVA | 14 | Sacarosa | 5 | PTH | 2.8 | NA | NA |

Se dispensan aproximadamente 75 µl de formulación de solución de fundición líquida en un molde de silicona, se cubre con un cubreobjetos de vidrio de 22 mm x 30 mm para extender la formulación sobre el molde, y luego se presuriza a 50 psi durante 1 minuto.

La formulación se limpia y el molde se coloca en una cámara de humedad controlada para un paso de secado lento como se muestra en la Tabla 2. El molde se coloca luego en una estufa incubadora a 32°C durante 30 minutos.

Tabla 2: condiciones de secado primario

| Condiciones de lento | | | Secado a 32°C (min) |
|----------------------|--------------|------------|---------------------|
| Humedad (% RH) | Tiempo (min) | Convección | |
| NA | 0 | NC | 30 |
| 75 | 5 | NC | 30 |
| 75 | 15 | NC | 30 |
| 85 | 30 | Baja | 30 |
| 85 | 30 | Alta | 30 |
| NA | 0 | NC | 30 |
| 75 | 15 | NC | 30 |
| NA | 0 | NC | 30 |
| 75 | 15 | NC | 30 |
| NA | 0 | NC | 30 |
| 75 | 15 | NC | 30 |
| NC no se controla | | | |

5

Ejemplo 2.

Soluciones poliméricas para fundir capas de revestimiento de matrices

10 Se pueden usar diferentes soluciones poliméricas para fundir una capa base o de respaldo para las matrices de microestructura. Las formulaciones líquidas para una capa de respaldo se preparan disolviendo uno o más polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes a temperatura ambiente o aproximadamente a esta con una concentración de polímero de aproximadamente 10-40% en peso. Las formulaciones líquidas para fundir una capa de respaldo se preparan de acuerdo con la Tabla 3.

15

Tabla 3: Formulaciones de capa de respaldo líquidas

| Polímero | | Solvente | |
|----------------------------|-----------|------------------|-----------|
| Tipo | % en peso | Tipo | % en peso |
| Eudragit EPO 100 | 20 | Etanol/IPA (3:1) | 80 |
| Eudragit EPO 100 | 30 | Etanol/IPA (3:1) | 70 |
| Eudragit EPO 100/PVP (1:1) | 20 | Etanol/IPA (3:1) | 80 |
| PLGA (75/25) | 10 | Acetato de etilo | 90 |
| PLGA (75/25) | 15 | Acetato de etilo | 85 |
| PLGA (75/25) | 25 | Acetonitrilo | 75 |
| PLGA (75/25) | 35 | Acetonitrilo | 65 |

(continuación)

| Polímero | | Solvente | |
|--------------|-----------|--------------|-----------|
| Tipo | % en peso | Tipo | % en peso |
| PLGA (65/35) | 20 | Acetonitrilo | 80 |
| PLGA (65/35) | 30 | Acetonitrilo | 70 |
| PLA | 20 | Acetonitrilo | 80 |

5 La formulación de la capa de respaldo líquida se dispensa en el molde. Se forma una película delgada limpiando la formulación de la capa de respaldo. El molde se seca de acuerdo con la Tabla 4 que muestra las condiciones primarias de secado, así como las condiciones para secar la capa de respaldo.

Tabla 4. Condiciones de secado

| Secado de Solución de Fundido de Agente Activo | | | | Secado de Capa de Respaldo | |
|--|------------|--------------|------|----------------------------|------------|
| Humedad (% HR) | Convección | Tiempo (min) | 32°C | Caja CDA @ TA (min) | 45°C (min) |
| NA | NC | 0 | 30 | 30 | 90 |
| 75 | NC | 5 | 30 | 30 | 90 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 30 | 90 |
| 85 | Bajo | 30 | 30 | 30 | 90 |
| 85 | Alto | 30 | 30 | 30 | 90 |
| NA | NC | 0 | 30 | 30 | 30 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 30 | 30 |
| NA | NC | 0 | 30 | 30 | 90 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 30 | 90 |
| NA | NC | 0 | 30 | 30 | 90 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 30 | 90 |
| NA | NC | 0 | 30 | 0 | 120 |
| NA | NC | 0 | 30 | 30 | 120 |

Ejemplo 3.

10

Matrices de microestructura con capa de respaldo y sustrato

15

Las matrices de microestructura que comprenden un agente activo y una capa de respaldo se preparan de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2. El adhesivo UV se dispensa en la formulación de la capa de respaldo en el molde, cubierto con una película de policarbonato (PC) de 5 ml para extender el adhesivo y curado con un sistema de fusión UV. La dosis de curado UV es 1.6 J/cm². Los moldes se secan de acuerdo con la Tabla 5 que muestra las condiciones de secado para la formulación del agente activo, la capa de respaldo y el sustrato. Los moldes se secan al vacío a aproximadamente 0.05 Torr (6-666118 Pa) a 35°C, a temperatura ambiente (TA), o una combinación de 35°C y TA.

20

Tabla 5. Condiciones de secado de sustrato.

| Secado de Solución de Fundido de Agente Activo | | | | Capa de Secado de Respaldo | Secado Final | |
|--|------------|--------------|------------|----------------------------|--------------|-----------|
| Humedad (%RH) | Convección | Tiempo (min) | 32°C (min) | 45°C (min) | TA (hr) | 35°C (hr) |
| NA | NC | 0 | 30 | 90 | 0 | 0 |
| NA | NC | 0 | 30 | 90 | 0 | 16 |
| NA | NC | 0 | 30 | 90 | 0 | 16 |
| 85 | Baja | 30 | 30 | 90 | 0 | 16 |
| 85 | Alta | 30 | 30 | 90 | 0 | 16 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 30 | 16 | 0 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 30 | 16 | 6 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 90 | 16 | 0 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 90 | 16 | 6 |
| 75 | NC | 15 | 30 | 90 | 0 | 16 |

TA – Temperatura ambiente

Después del secado, la matriz de microestructura se desmolda y se corta con un punzón de 11 o 16 mm.

5

Ejemplo 4.

Matrices de microestructura

10 Las matrices de microestructura que comprenden un agente activo se preparan utilizando calentamiento desde debajo o debajo del molde de microestructura. Las formulaciones de colada líquidas que comprenden PTH como API se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepara una formulación de colada líquida disolviendo al menos 1.8% en peso de PTH, 26% en peso de Dextrano 70 y 9% en peso de Sorbitol en acetonitrilo. Se dispensa una cantidad de formulación de solución de fundición líquida en un molde de silicona y se cubre con un cubreobjetos de vidrio para extender la formulación sobre el molde. El molde se coloca sobre una placa caliente y circula agua caliente en una cámara con convección alta o baja a 32°C. El molde se seca durante 5, 10 o 20 minutos utilizando convección baja o alta. Luego, el molde se seca al vacío a aproximadamente 0.05 Torr (6.666118 Pa) a 35°C, a temperatura ambiente (TA), o una combinación de 35°C y TA. Un control se seca de acuerdo con el Ejemplo 3 con un tiempo de secado inicial de 30 minutos. El menisco de las microestructuras se midió con los resultados mostrados en la Fig. 6. La Fig. 9 muestra una formulación dispensada en un molde y un menisco después del secado. Se indican las posiciones de altura de base y altura de menisco usadas para la Fig. 6.

25 Como alternativa, se prepara una formulación de fundición líquida que comprende una proteína alternativa (ProteinX) de acuerdo con el Ejemplo 1. Se prepara una formulación de fundición líquida disolviendo al menos 8% en peso de ProteinX, 10% en peso de Dextrano 70 y 6% en peso de Sorbitol en acetonitrilo. Se dispensa una cantidad de formulación de solución de fundición líquida en un molde de silicona y se cubre con un cubreobjetos de vidrio para extender la formulación sobre el molde. El molde se coloca sobre una placa caliente y circula agua caliente en una cámara con convección alta o baja a 32°C. El molde se seca durante 3, 5 o 10 minutos utilizando convección baja o alta. Luego, el molde se seca al vacío a aproximadamente 0.05 Torr (6.666118 Pa) a 35°C, a temperatura ambiente (TA), o una combinación de 35°C y TA.

30 Se coloca una formulación adicional sobre una placa caliente y se hace circular agua caliente en una cámara a alta HR (aproximadamente 10-95%) a 32°C. El molde se seca durante 5 minutos utilizando baja convección. El molde no se seca al vacío. Se secó un control de acuerdo con el Ejemplo 3. El menisco de las microestructuras se mide con los resultados mostrados en la Fig. 7.

35

Ejemplo 5.

Matrices de microestructura con contenido de disolvente reducido

5 Se preparan matrices de microestructura que comprenden un agente activo y una capa de respaldo que incluye calentamiento desde debajo del molde. Las formulaciones de fundición líquida se preparan disolviendo un API, polímero, azúcar, polisorbato 20 y EDTA en acetonitrilo de acuerdo con el Ejemplo 1. Se dispensa una cantidad de formulación de solución de fundición líquida en un molde de silicona y se cubre con un cubreobjetos de vidrio para extender la formulación. en el molde El molde se coloca sobre una placa caliente y circula agua caliente en una cámara con convección alta o baja a 32°C de acuerdo con el Ejemplo 4. Una capa de respaldo preparada de acuerdo con el Ejemplo 2 se distribuye sobre el molde. Se forma una película delgada limpiando la formulación de la capa de respaldo. El molde se coloca sobre una placa caliente y circula agua caliente en una cámara con convección alta o baja a 45°C y humedad ambiental. El % p/p de solvente residual (ACN) se determina después de 5, 10, 15 y 20 minutos con los resultados que se muestran en la Fig. 8.

15

Ejemplo 6.

Disolución de matrices

20 Las matrices de microestructura (MSA) preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1-3 o sin secado lento controlado por humedad se observaron bajo un microscopio óptico. Los MSA preparados de acuerdo con los Ejemplos 1-3 se secaron a 85% de HR durante 10 minutos. Los MSA se sumergieron en un medio acuoso durante aproximadamente 10 minutos y se observaron las proyecciones residuales bajo un microscopio óptico para estimar la geometría del agente activo seco y se tomaron imágenes (Figuras 3A-3C). La figura 3A muestra una matriz de microestructura preparada utilizando secado lento controlado por humedad (85% HR) a temperatura ambiente durante 10 minutos para la etapa de secado primario después de la disolución. Las figuras 3B y 3C muestran matrices de microestructura preparadas utilizando un paso de secado lento sin control de humedad.

25

Ejemplo 7.

30

Administración de una matriz de microestructuras

Las matrices de microestructura que comprenden un agente activo se preparan de acuerdo con los Ejemplos 1-3. La piel de cerdo de grosor completo se extirpa del abdomen y luego se corta y se afeita para eliminar las cerdas del cabello. Los MSA se aplican a los sitios de piel afeitada utilizando un aplicador o manualmente y se mantienen manualmente in situ durante un período de tiempo (por ejemplo, 5-15 minutos). Los sitios de aplicación se tiñen con tinte, se pelan con cinta para eliminar las manchas de fondo y se fotografían para visualizar las penetraciones de la microestructura. Las penetraciones se cuantifican visualmente o mediante el uso de un programa de análisis de imágenes. La eficiencia de penetración de la piel se calcula en función del número teórico de microestructuras esperadas para el MSA:

40

$$\%SPE = 100 \times (\#penetraciones/\#microestructuras)$$

Después de fotografiarse, los MSA se sumergen en un medio de extracción acuoso durante aproximadamente 30 minutos y el medio se analiza por SEC-HPLC. La dosis administrada aparente por unidad y la eficiencia de administración se calculan con las fórmulas:

45

$$\text{Dosis aparente suministrada} = \text{carga de inicial de fármaco} - \text{fármaco residual}$$

50

$$\%eficiencia \text{ de suministro de fármaco} = 100 \times \text{dosis aparente suministrada/carga de fármaco inicial}$$

La eficiencia de suministro para hPTH fue de aproximadamente el 85%.

Ejemplo 8.

55

Estabilidad de la matriz de microestructuras y vida útil

La estabilidad del fármaco en proceso durante la fabricación de los MSA se controla tomando muestras en pasos clave y analizando la pureza del fármaco. Para la estabilidad de la vida útil, los MSA se almacenan a 5°C, 25°C a 65% HR y 40°C a 75% HR. En tiempos predeterminados, se toman las muestras y se analiza la pureza del fármaco. La agregación de fármacos se mide mediante SEC-HPLC y la estabilidad química se mide mediante RP-HPLC. La desamidación del fármaco se mide por IEX-HPLC. Cuando el agente activo es un MAb (anticuerpo monoclonal), la oxidación de los residuos de metionina en el anticuerpo se controla mediante mapeo proteolítico Lys-C utilizando HPLC de fase inversa.

65

Los MSA que comprenden hPTH como agente activo se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 2, con o sin metionina añadida como antioxidante a la solución de moldeo. Los MSA se prepararon utilizando tres condiciones diferentes de secado de la capa de respaldo con los resultados que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Efecto del secado de la capa de respaldo sobre la pureza de hPTH (1-34) en matrices

| Agente Activo | Secado de Capa de Respaldo | Pureza hPTH (% de área) |
|---|--|-------------------------|
| hPTH (1-34) | 35°C durante 150 min | 99.8 ± 0.0 |
| hPTH (1-34) | 35°C durante 90 min, 45°C durante 30 min | 99.8 ± 0.3 |
| hPTH (1-34) | 45°C durante 90 min | 99.9 ± 0.0 |
| hPTH (1-34)* | 35°C durante 150 min | 99.7 ± 0.4 |
| hPTH (1-34)* | 35°C durante 90 min, 45°C durante 30 min | 99.9 ± 0.0 |
| hPTH (1-34)* | 45°C durante 90 min | 99.7 ± 0.4 |
| *Solución de fundición contiene metionina | | |

5

Ejemplo 9.

Fundición de microestructura en forma de embudo

- 10 Una solución de fármaco líquida preparada como se describe en el Ejemplo 1 se distribuye sobre una superficie de molde que tiene cavidades en forma de embudo. El molde lleno se presuriza para llenar las cavidades. La superficie del molde se limpia para eliminar el exceso de solución líquida del medicamento del molde. Después de limpiar, el
- 15 sólida en las cavidades distales de la microestructura. Esta matriz seca llena una parte de las microestructuras distales dependiendo del contenido sólido en la solución líquida del fármaco. Para cargar dosis más altas de fármaco, las cavidades del molde se llenan con solución líquida de fármaco tanto como sea posible para lograr el fármaco que contiene la matriz sólida seca máxima. Un volumen de embudo mayor da como resultado una matriz sólida mayor después del secado, particularmente en microestructuras de forma cilíndrica.

REIVINDICACIONES

1. Un método para hacer una matriz de microestructuras que comprende:
- 5 (a) disolver o suspender al menos un agente terapéutico y al menos un polímero en uno o más solventes para formar una solución o suspensión de matriz polimérica;
- (b) dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica en un molde que tiene una matriz de cavidades de microestructura;
- 10 (c) llenar las cavidades de la microestructura en el molde con la solución o suspensión de matriz polimérica;
- (d) eliminar el exceso de solución o suspensión de matriz polimérica en la superficie del molde;
- 15 (e) secar la solución o suspensión de matriz polimérica a una temperatura de 5-50°C de una fuente de calentamiento colocada debajo del molde para formar una matriz de microestructuras, en el que el secado se realiza en una cámara que tiene una presión parcial controlada de 1.33 Pa a 27064.4 Pa (0.01 mTorr a 203 Torr); y
- 20 (f) secar las microestructuras al vacío a 5-50°C, en el que el secado se realiza en un horno sin la presión parcial controlada.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de secado (e) se realiza en una cámara que tiene una humedad relativa del 50-95%; y en el que la etapa de secado de (f) se realiza en un horno sin humedad relativa controlada.
- 25 3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la cámara usa convección, conducción o radiación para el secado.
4. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende, además:
- 30 dispensar una capa base o de respaldo sobre la superficie del molde; y
- secar la capa base o de respaldo,
- preferiblemente en el que secar la capa base o de respaldo comprende secar en un horno a 5-50 °C.
- 35 5. El método de la reivindicación 4, en el que secar la capa base o de respaldo comprende secar en un aire seco comprimido caja con flujo de aire controlado antes de secar en un horno.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que secar una capa base o de respaldo comprende secar el molde desde abajo utilizando calentamiento conductivo o por radiación.
- 40 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que comprende, además:
- fijar la capa base o de respaldo a un sustrato, preferiblemente en el que el sustrato se selecciona de un adhesivo sensible a la presión y un adhesivo curado con UV.
- 45 8. El método de la reivindicación 7, que comprende, además:
- unir el adhesivo de sustrato a una capa de metal, silicio y/o polímero.
- 50 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, que comprende, además:
- usar una película no tejida o porosa con doble recubrimiento con adhesivo para fijar la capa base o de respaldo al sustrato.
- 55 10. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende, además:
- desmoldar las puntas de la microestructura o la matriz de microestructura, preferiblemente en el que el desmoldeo comprende el desmoldeo después del paso (e), o el desmoldeo después del secado de la capa base o de respaldo.
- 60 11. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el molde se somete a un tratamiento superficial sobre al menos una porción de su superficie antes de dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica en el molde, lo que facilita que la solución o suspensión humedezca el superficie del molde,
- 65 preferiblemente en el que el tratamiento superficial comprende recubrir al menos una porción de la superficie del molde con un tratamiento seleccionado de carbonato de calcio, acetato de etilo, un fluido de silicona o plasma de oxígeno.

12. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que antes de dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica sobre el molde, el molde se somete a un tratamiento que hace que se hinche.
- 5 13. El método de cualquier reivindicación anterior, que comprende, además:
aplicar un agente humectante al molde antes de dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica sobre el molde, preferiblemente en el que el agente humectante es un tensioactivo de poliéter de silicona.
- 10 14. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (c) comprende una presurización de al menos 68.9 kPa (10 psi) por encima de la atmosférica.
- 15 15. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (c) usa gases solubles, preferiblemente en el que el gas soluble se selecciona de CO₂ y CH₄.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la etapa (a) comprende además disolver un azúcar en el disolvente, preferiblemente en el que el azúcar se selecciona de sorbitol, sacarosa, trehalosa, fructosa o dextrosa.
- 20 17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la etapa (a) comprende además disolver un tensioactivo en uno de los disolventes, preferiblemente en el que el tensioactivo se selecciona de Polisorbato 20 o Polisorbato 80.
- 25 18. El método de cualquiera de reivindicaciones 1 o 2, en el que la etapa (a) comprende además disolver un antioxidante en uno de los solventes, preferiblemente en el que el antioxidante se selecciona de metionina, cisteína, acetato de D-alfa tocoferol, EDTA o vitamina E.
- 30 19. El método de cualquier de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la etapa (a) comprende disolver 10-40% en peso del polímero en el disolvente.
- 35 20. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, un péptido o proteína, o una vacuna.
21. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la suspensión es un líquido en suspensión líquida o un sólido en suspensión líquida.
- 40 22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la etapa (a) comprende:
(i) disolver o suspender al menos un agente terapéutico en un primer disolvente para formar una solución o suspensión de agente terapéutico;
(ii) disolver el al menos un polímero en un segundo disolvente para formar una solución o suspensión de polímero; y
(iii) mezclar la solución o suspensión de agente terapéutico y la solución o suspensión de polímero para formar la
45 solución o suspensión de matriz polimérica.

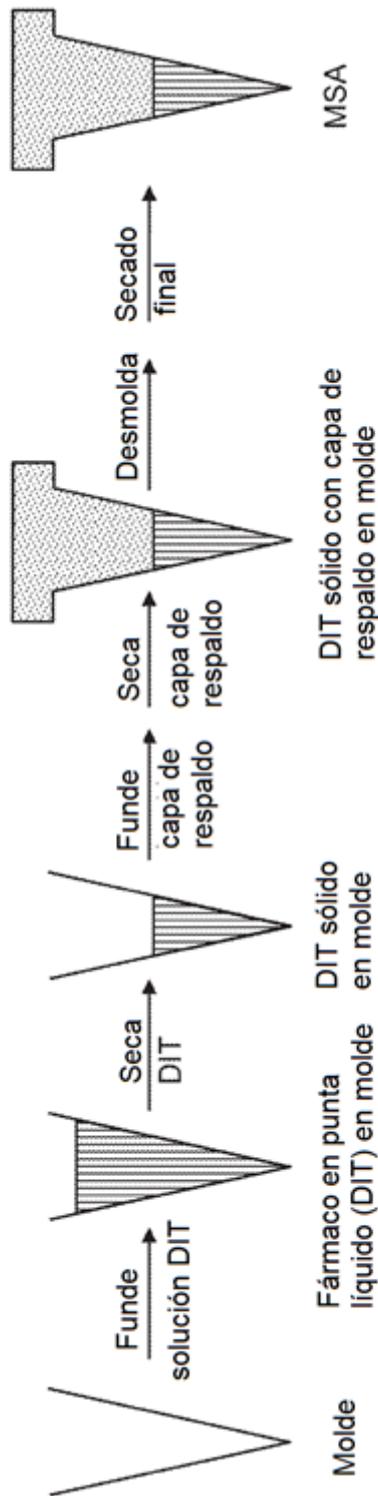


FIG. 1

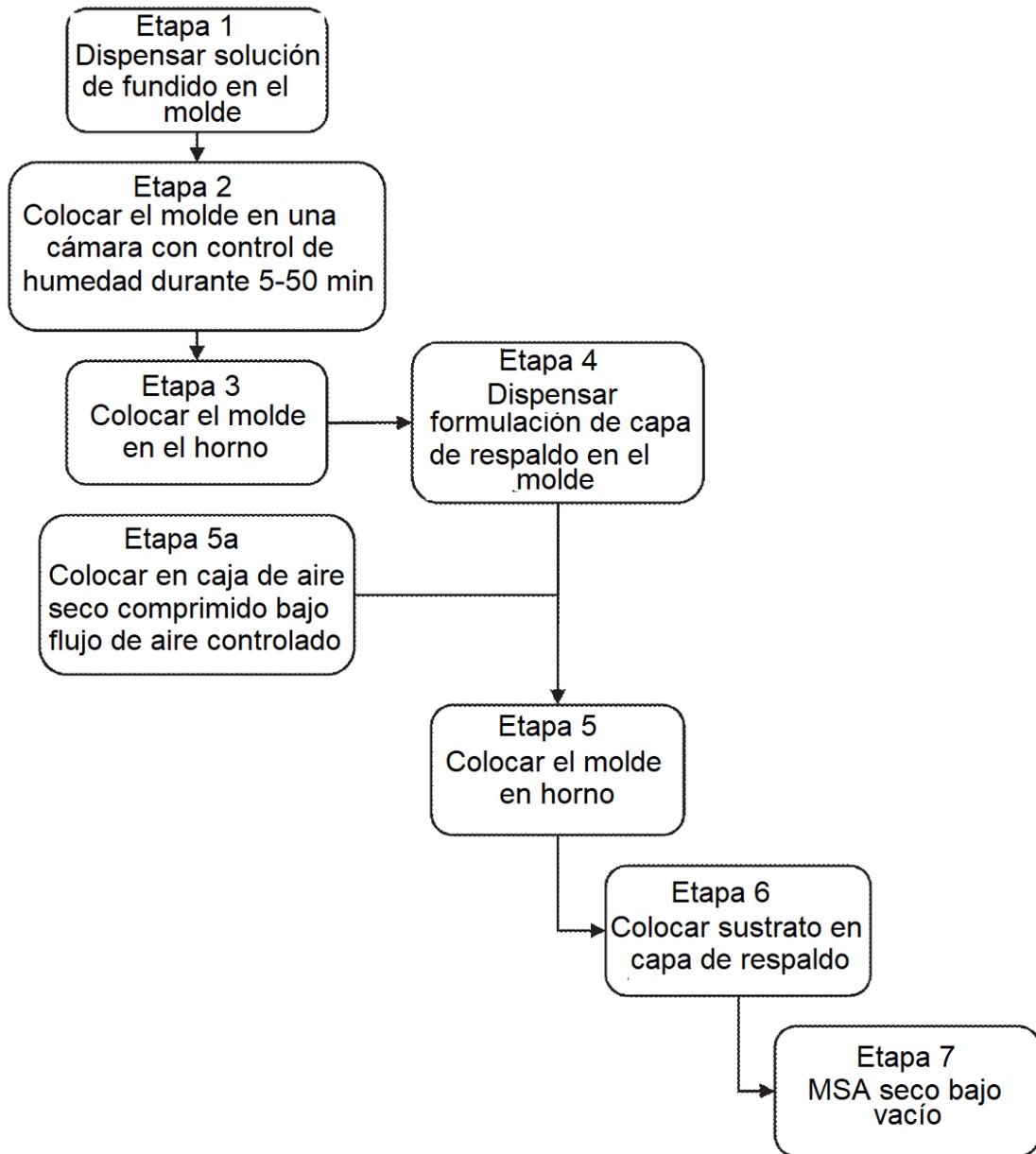


FIG. 2

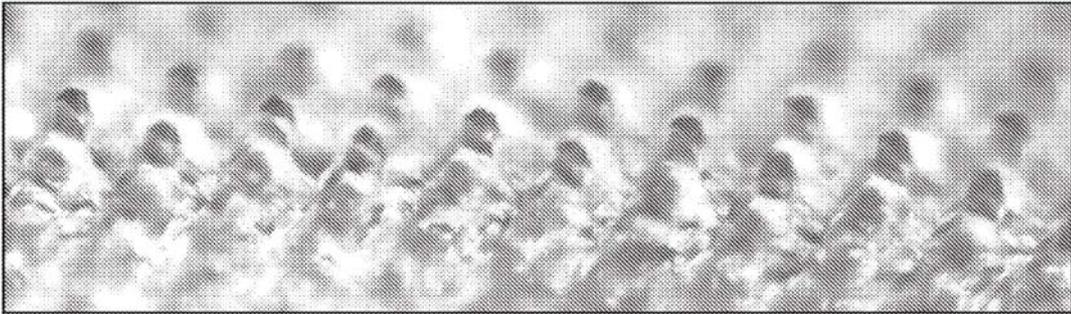


FIG. 3A

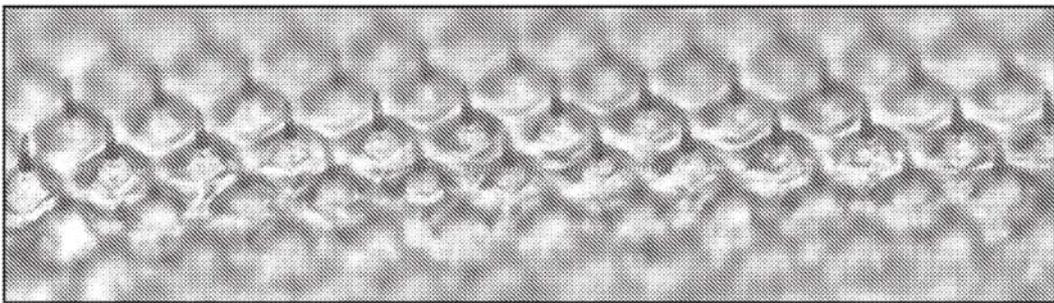


FIG. 3B

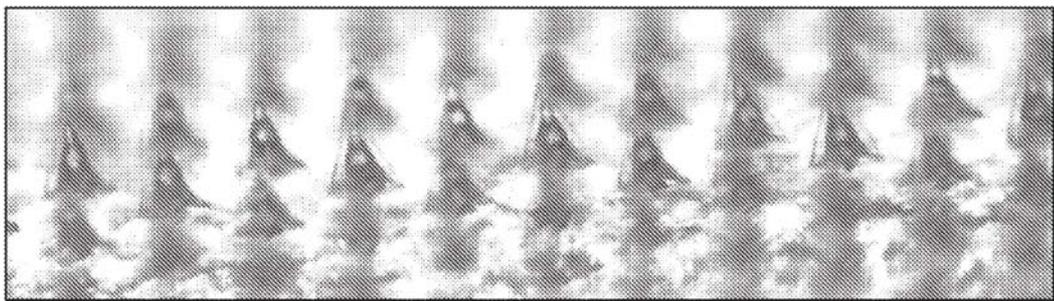


FIG. 3C

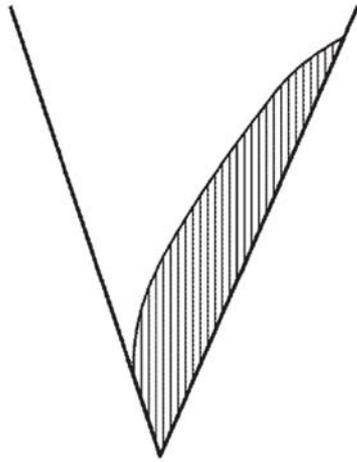


FIG. 4A

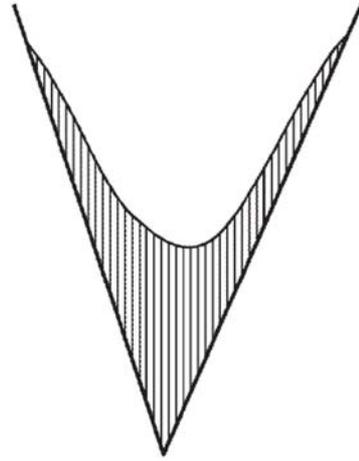


FIG. 4B

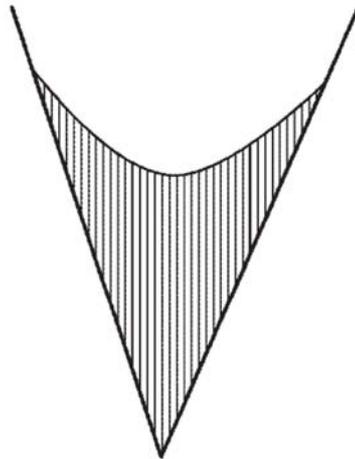


FIG. 4C

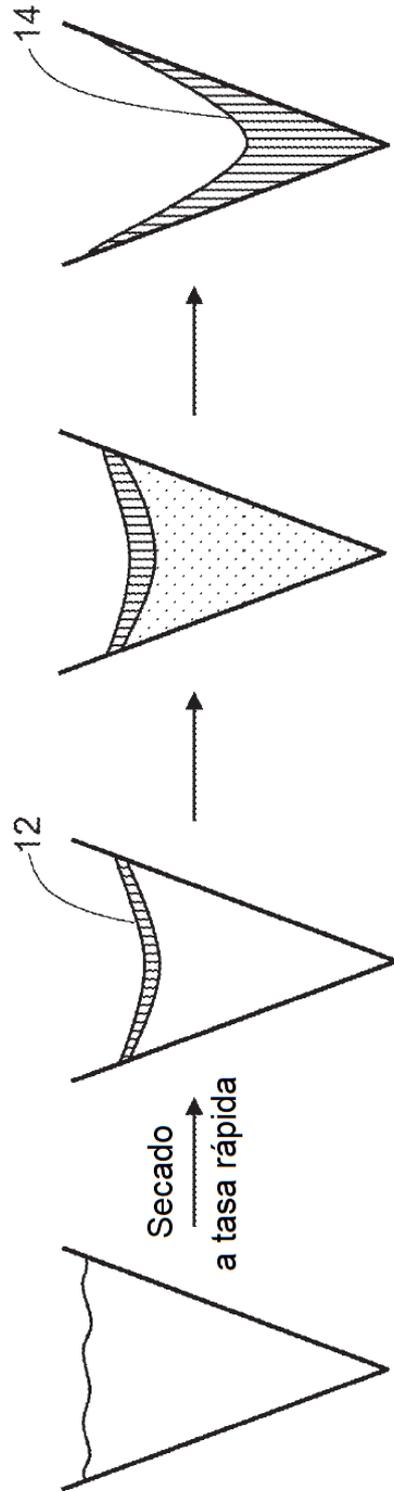


FIG. 5

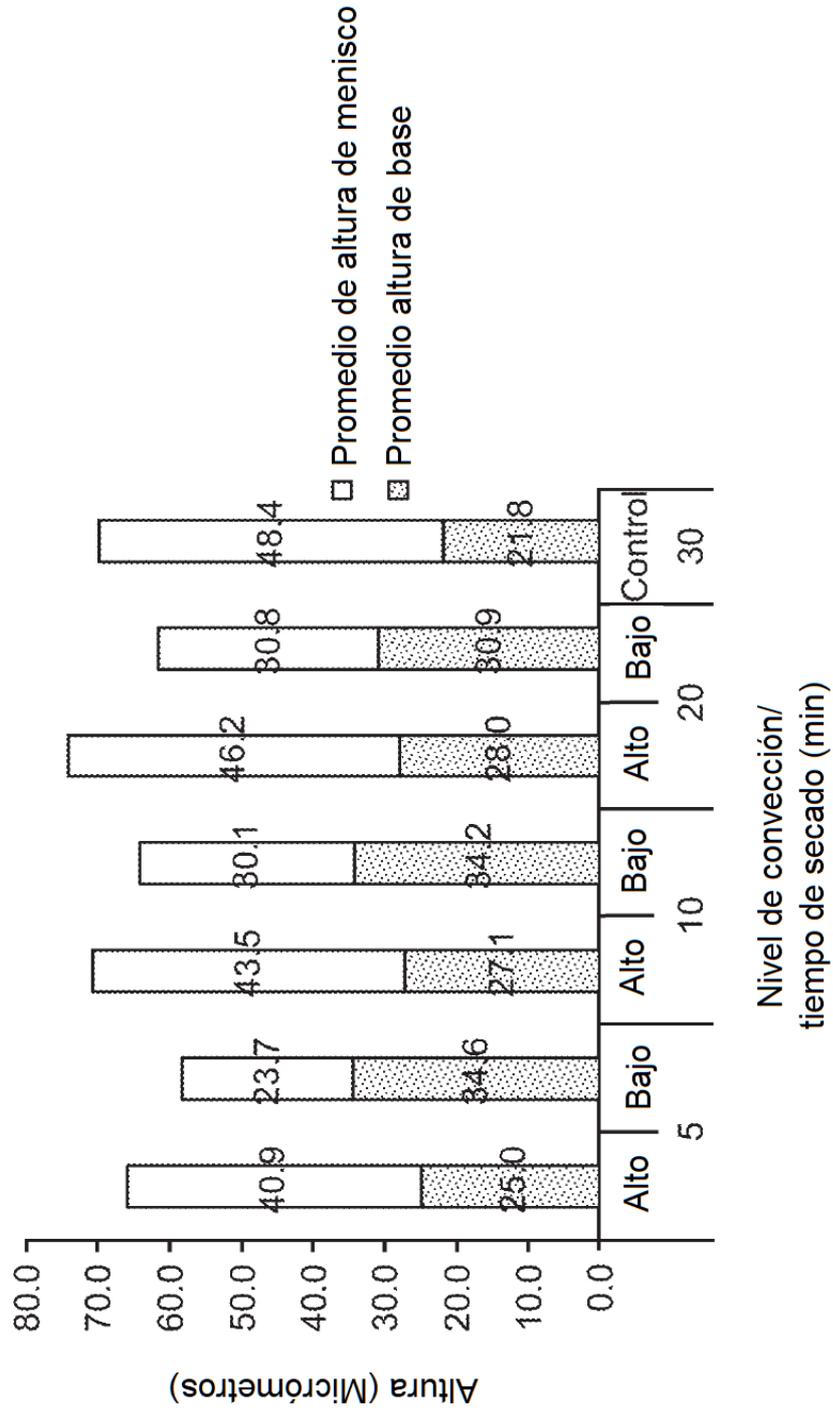
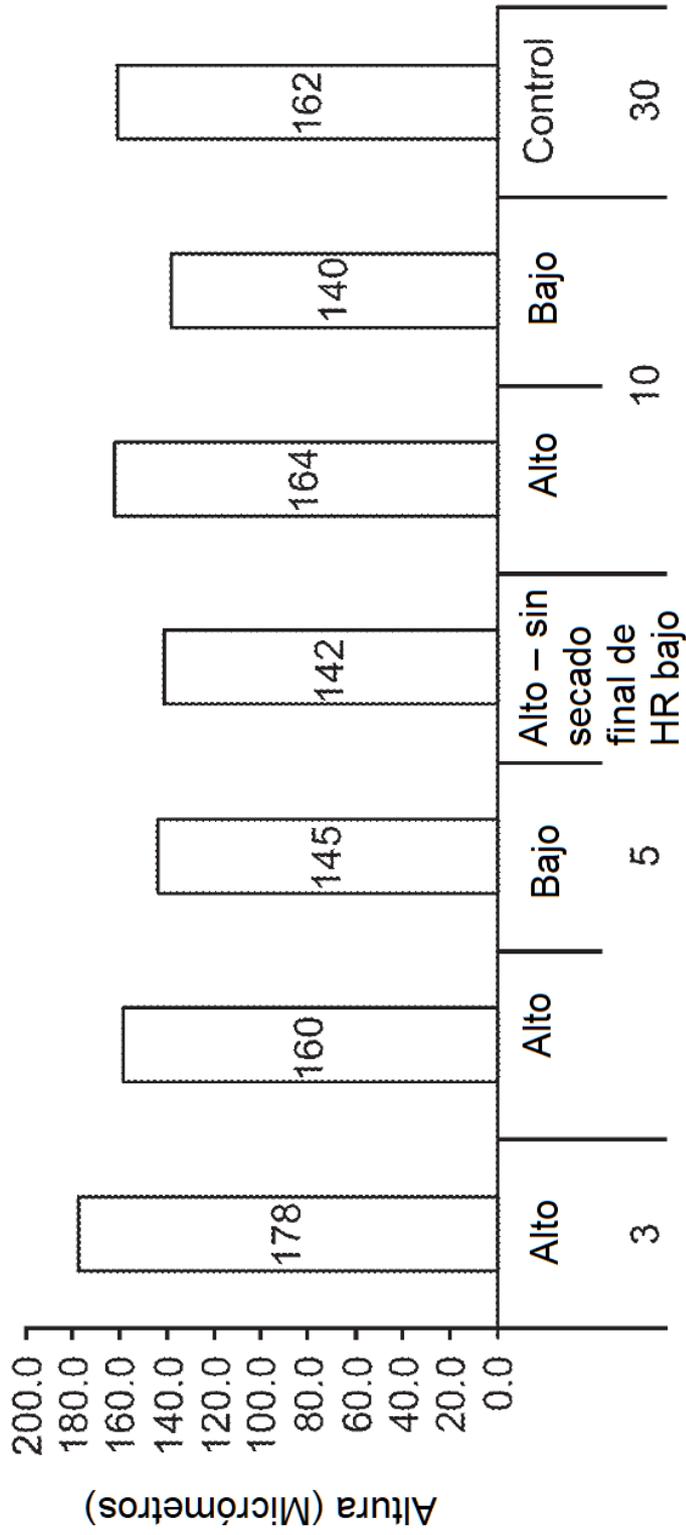


FIG. 6



Nivel de convección/
tiempo de secado (min)

FIG. 7

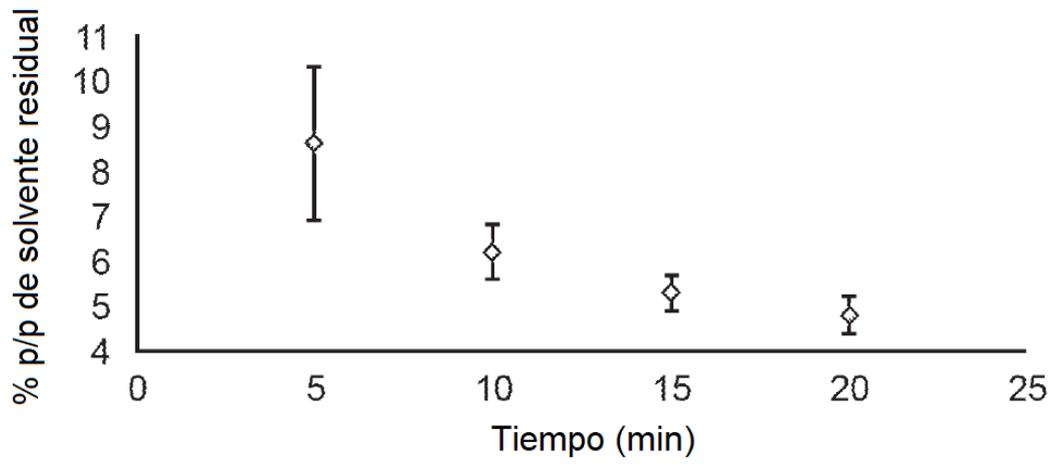


FIG. 8

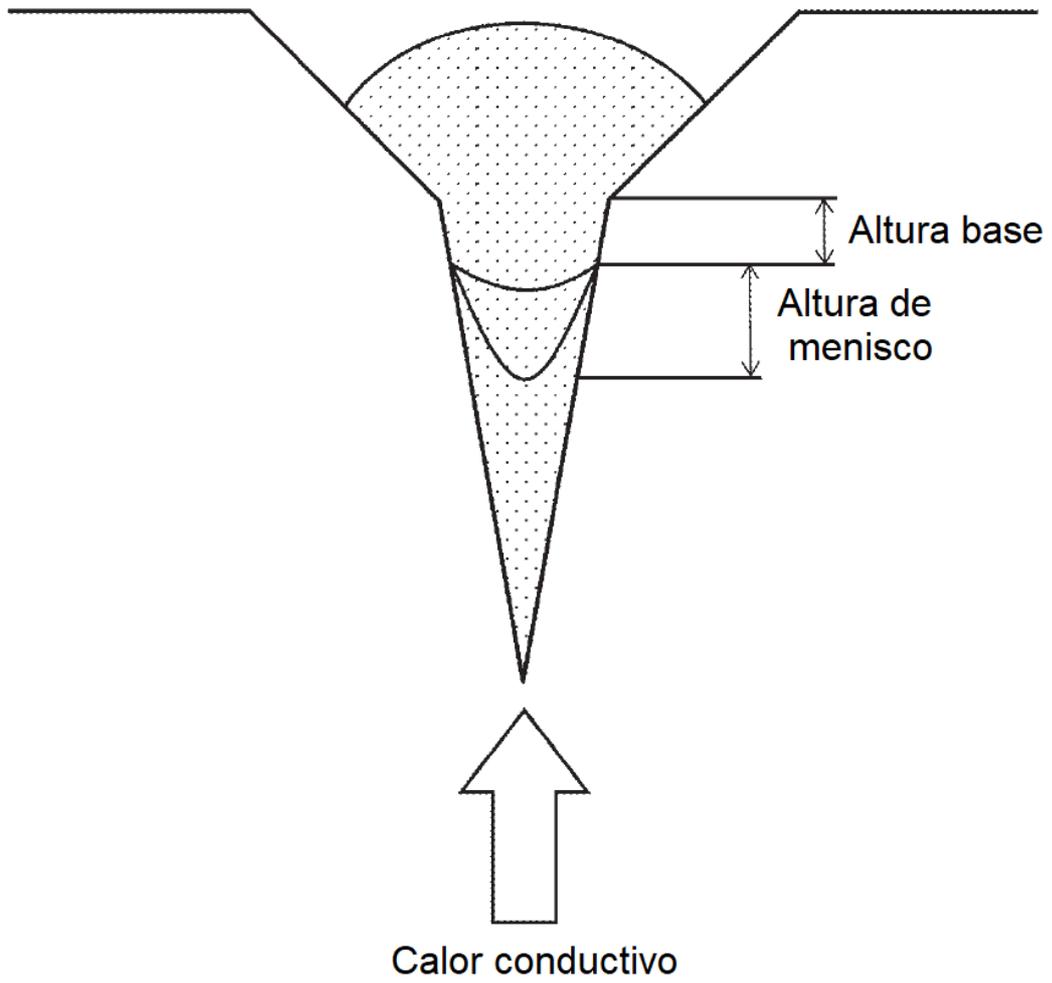


FIG. 9